



Ana Cláudia Guerreiro Vieira

Licenciada em Ciências da Engenharia Química e Bioquímica

Implementação prática da diretriz ICH Q3D relativa a Impurezas Elementares na Indústria Farmacêutica

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Engenharia
Química e Bioquímica

Orientadora: Eng. Susana Santos, Sofarimex – Indústria
Química e Farmacêutica, S.A.

Co-orientador: Professor Dr. Mário Eusébio, FCT-UNL

Júri:

Presidente: Prof. Doutora Maria Madalena Alves Campos de Sousa
Dionísio Andrade, FCT-UNL

Arguente: Mestre Maria Gabriela da Conceição Leitão Lourenço, Sofarimex
– Indústria Química e Farmacêutica, S.A.

Vogal: Eng. Susana Maria da Cunha Figueiredo dos Santos, Sofarimex –
Indústria Química e Farmacêutica, S.A.



FACULDADE DE
CIÊNCIAS E TECNOLOGIA
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA

Março de 2017

Ana Cláudia Guerreiro Vieira

Licenciada em Ciências da Engenharia Química e Bioquímica

**Implementação prática da diretriz ICH Q3D
relativa a Impurezas Elementares na
Indústria Farmacêutica**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Engenharia
Química e Bioquímica

Orientadora: Eng. Susana Santos, Sofarimex – Indústria
Química e Farmacêutica, S.A.

Co-orientador: Professor Dr. Mário Eusébio, FCT-UNL

Júri:

Presidente: Prof. Doutora Maria Madalena Alves Campos de Sousa
Dionísio Andrade, FCT-UNL

Arguente: Mestre Maria Gabriela da Conceição Leitão Lourenço, Sofarimex
– Indústria Química e Farmacêutica, S.A.

Vogal: Eng. Susana Maria da Cunha Figueiredo dos Santos, Sofarimex –
Indústria Química e Farmacêutica, S.A.

Março de 2017

Implementação prática da diretriz ICH Q3D relativa a Impurezas Elementares na Indústria Farmacêutica

Copyright © Ana Cláudia Guerreiro Vieira, Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade Nova de Lisboa.

A Faculdade de Ciências e Tecnologia e a Universidade Nova de Lisboa têm o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar esta dissertação através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer meio conhecido ou que venha a ser inventado, e de divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

AGRADECIMENTOS

A realização da presente dissertação, só foi possível devido à parceria entre o Grupo Azevedos e a FCT-UNL. Dito isto, gostaria em primeiro lugar, agradecer ao Grupo Azevedos por esta oportunidade e pela disponibilização de todos os meios necessários para a sua concretização.

À minha orientadora, Eng. Susana Santos, um muitíssimo obrigado, pelos conhecimentos transmitidos e pela constante atenção disponibilizada, mesmo em alturas de maior *stress*. Como também, pela preocupação, compreensão e confiança depositada, que tornaram toda esta experiência mais enriquecedora e agradável.

Ao professor, Dr. Mário Eusébio, pelos conhecimentos transmitidos, disponibilidade, paciência e preocupação, não só ao longo deste projeto, mas durante todo o meu percurso académico. Um muito obrigado, em especial, por sempre torcer por mim e por me incentivar a conseguir mais e melhor.

Ao meu grupo de trabalho, um obrigado, pelo tempo disponibilizado, conhecimentos transmitidos e comentários necessários para o enriquecimento deste projeto.

À Eng. Sónia Ramos e à Mestre Sara Fernandes, obrigada pelos conhecimentos, companheirismo, boa disposição e preocupação ao longo do estágio.

Obrigada a todos os colaboradores que, diretamente ou indiretamente, contribuíram com conhecimentos, disponibilidade ou apenas uma mão amiga e que tornaram esta experiência melhor.

Um grande obrigado, à Mestre Carla Rodrigues e a toda equipa do laboratório 211 do REQUIMTE, por me acolherem de braços abertos. Como também, por todos os conhecimentos transmitidos, pela disponibilidade, preocupação, apoio e boa disposição que tornaram esta experiência única e enriquecedora.

A todos os meus amigos, obrigada por me terem acompanhado nesta etapa desafiante da minha vida, pela preocupação e todos os bons momentos que passámos, mesmo quando o mundo parecia estar todo contra nós. Obrigada a todos, pela amizade incondicional. Como estou a falar em amigos, não me posso esquecer de referir, o meu melhor amigo, companheiro e basicamente tudo para mim, por todo o amor.

Por fim, um enorme obrigado, à minha família, em especial aos meus pais, por todos os valores que me ensinaram, que me tornaram na pessoa que sou hoje. Pelo amor, carinho e preocupação constantes, como também, todos os sacrifícios que fizeram por mim. Ao meu irmão, por ser a pessoa mais calma que conheço e acreditar que tudo vai correr bem.

A todos, o meu mais sincero Obrigado.

RESUMO

O objetivo principal da presente dissertação é a implementação prática da diretriz ICH Q3D, relativa a impurezas elementares, na empresa SOFARIMEX, através do desenvolvimento de Metodologia para Avaliação de Risco qualitativa e a análise por ICP-OES dos produtos de maior risco, das utilidades e dos ensaios de extração aos materiais de Acondicionamento Primário e Equipamento, e ainda, a validação do método analítico para a determinação de impurezas elementares no produto A.

No total, foram avaliados 288 produtos, tendo-se apurado que nenhum produto possuía um conjunto de características que o colocasse acima de uma criticidade impercetível. Dos 16 produtos escolhidos, verificou-se que nenhum produto possuía, Impurezas Elementares (I.E.), acima do limite de segurança, à exceção dos produtos C e E, que possuem concentrações de Pt de 3.04 e 5.80 $\mu\text{g. g}^{-1}$.

Relativamente aos ensaios de extração realizados nos materiais de acondicionamento primário e equipamento, foram detetadas, I.E., em concentrações acima do *Analytical Evaluation Threshold* (AET). O AET é uma concentração teórica a partir da qual é necessário realizar estudos de lixiviação, de modo, a verificar se em condições normais de armazenamento o mesmo acontece. Dito isto, constatou-se que é necessário realizar estudos de lixiviação em Rolhas de Clorobutil, Frascos de Tipo I, Cápsulas de Alumínio, Frascos de LDPE, Tampas Astra, Frascos de PET, Tampas Astra PE/PET e nas Tampas CRC.

Nos ensaios de extração para as Ligas de Aço Inoxidável 316 L, foram encontradas concentrações de PB significativas, embora, não haja indícios de contaminação nos produtos analisados. O mesmo acontece para o Silicone, que apresenta concentrações consideráveis de As, Pb, Se, Sn e Tl. A contribuição de I.E., pelas utilidades foi considerada desprezável.

A Validação do método analítico para o produto A, só foi possível para os elementos Au, Ba, Co, Cr, Cu, Ir, Li, Mo, Ni, Pd, Pt, Rh, Ru, Sb, Se e Sn. Uma vez que, os elementos Os e Ag não cumpriram todos os requisitos, e os valores de LOD e LOQ estimados para elementos As, Pb, Hg, Cd, Tl e V eram superiores à concentração limite destes para o produto em questão.

A avaliação de risco elaborada mostrou resultados promissores, no entanto é fulcral a sua revisão face aos resultados obtidos e informações relevantes disponibilizadas no futuro.

Palavras-chave: ICH Q3D, Impurezas Elementares, Avaliação de Risco, ICP-OES, Ensaios de Extração, Validação do método analítico.

ABSTRACT

The main objective of this dissertation is the practical implementation of the ICH Q3D guideline regarding elementary impurities in the company SOFARIMEX, through the development of a Methodology for Qualitative Risk Assessment and the analysis by ICP-OES of the highest risk products, utilities, extraction tests to the materials of primary packaging and equipment, as well as the validation of the analytical method for the determination of elemental impurities in product A.

In total, 288 products were evaluated, and it was verified that no product had a set of characteristics that put it above an imperceptible criticality. Of the 16 products chosen, no product was found to have elemental impurities (I.E.) above the safety limit, with the exception of products C and E, which have Pt concentrations of 3.04 and 5.80 $\mu\text{g. g}^{-1}$.

For the extraction tests performed on the packaging materials and equipment, I.E., were detected at concentrations above the Analytical Evaluation Threshold (AET). The AET is a theoretical concentration from which it is necessary to carry out leaching studies, to verify if under normal storage conditions the same happens. Having said that, it has been found that leaching studies are necessary in Chlorobutyl Stoppers, Type I Bottles, Aluminium Capsules, LDPE Bottles, Astra Caps, PET Bottles, Astra PE / PET Caps and CRC Caps.

In the extraction tests for 316 L Stainless Steel Alloys, significant concentrations of Pb were found, but there was no evidence of contamination in the analyzed products. The same happens for Silicone, which has considerable concentrations of As, Pb, Se, Sn and Tl. The contribution of I.E., by the utilities was considered negligible.

The validation of the analytical method for product A was only possible for Au, Ba, Co, Cr, Cu, Ir, Li, Mo, Ni, Pd, Pt, Rh, Ru, Sb, Se and Sn. Since the elements Os and Ag did not meet all the requirements, and the estimated LOD and LOQ values for elements As, Pb, Hg, Cd, Tl and V were higher than the limiting concentration of these elements for the product in question.

The elaborated risk assessment showed promising results, however, it is crucial to review the results obtained and relevant information made available in the future.

Keywords: ICH Q3D, Elemental Impurities, Risk Assessment, ICP-OES, Extraction Tests, validation of the analytical method.

Índice de Conteúdos

1.	Enquadramento	1
1.2.	Grupo Azevedos	2
1.3.	SOFARIMEX	3
2.	Introdução Teórica.....	5
2.1.	Regulamentação e Legislação na indústria Farmacêutica	5
2.1.1.	Conferência Internacional de Harmonização	6
2.2.	Qualidade na indústria Farmacêutica.....	7
2.2.1.	Sistema de Qualidade Farmacêutico (SQF)	7
2.2.2.	Boas Práticas de Fabrico (GMP).....	8
2.2.3.	Gestão dos Riscos na qualidade.....	9
	Avaliação do Risco	9
	Controlo do Risco	10
	Comunicação do Risco.....	10
	Revisão do Risco.....	10
2.3.	Impurezas Elementares.....	12
2.3.1.	Evolução do conceito de impurezas elementares.....	12
2.3.2.	Legislação e Regulamentação associadas ao controlo de Impurezas Elementares....	12
2.3.3.	Diretriz ICH Q3D.....	13
2.3.4.	Classificação das Impurezas elementares	14
2.3.6.	Fontes de impurezas elementares	17
	Matérias-Primas	18
	▪ Origem da substância.....	18
	▪ Proporção na Formulação do Produto final.....	24
	▪ Variedade de Matérias-Primas	25
	▪ Dose diária Máxima.....	26
	▪ Via de Administração.....	26
	▪ Solventes	27
	Acondicionamento Primário e Equipamento	27
	▪ pH , Temperatura e Conteúdo Iónico	27
	▪ Validade do produto ou Duração do processo	28

▪	Interação da forma farmacêutica com o A.P.	28
•	Hidrofilidade e Hidrofobicidade.....	29
▪	Tipo de material	30
	Consumíveis	34
	Utilidades	37
▪	Água Purificada e para preparações injetáveis	37
	Instalações.....	37
2.4.	Ensaio de Extração.....	38
2.5.	Métodos Analíticos	39
2.5.1.	Espectrometria de Emissão Ótica acoplada de Plasma Indutivo (ICP-OES)	40
2.5.2.	Métodos para preparação de amostras para técnicas ICP	44
2.6.	Validação do Método Analítico	45
3.	Materiais e Métodos	49
3.1.	Avaliação de Risco	49
3.1.1.	Pressupostos Assumidos	49
3.1.2.	Índice de Criticidade	50
3.2.	Ensaio de extração	51
3.2.1.	Reagentes	52
3.2.2.	Materiais	52
3.2.3.	Equipamento.....	52
3.2.4.	Procedimento Experimental	53
3.3.	Determinação de impurezas elementares por ICP-OES	54
3.3.1.	Reagentes	54
3.3.2.	Materiais	54
3.3.3.	Equipamento.....	55
3.3.4.	Procedimento Experimental	55
3.4.	Validação do método analítico	57
3.4.1.	Linearidade	57
3.4.2.	Exatidão.....	58
3.4.3.	Precisão.....	58
4.	Apresentação e Discussão dos Resultados.....	59

4.1.	Avaliação de Risco	59
4.2.	Reta de Calibração para ICP-OES.....	60
4.3.	Determinação de I.E. nos Ensaios de Extração.....	62
4.3.1.	Material de Acondicionamento Primário Polimérico.....	63
4.3.2.	Material de Acondicionamento Primário Vítreo	64
4.3.3.	Material de Acondicionamento Primário Metálico	65
4.4.	Preparação das Amostras para análise por ICP-OES	69
4.5.	Determinação de I.E. em Produtos Farmacêuticos por ICP-OES	71
4.5.1.	Determinação de I.E. em produtos na forma de Pó para Perfusão	71
4.5.2.	Determinação de I.E. em produtos na forma comprimidos c/ ou s/ revestimento e Cápsulas de Gelatina	72
4.5.3.	Determinação de I.E. em produtos na forma de creme ou gel	73
4.5.4.	Determinação de I.E. em produtos na forma de solução oral ou cutânea	75
4.6.	Determinação de I.E. em Água Purificada e Água para Preparações Injetáveis.....	76
4.7.	Validação do Método Analítico para o produto A 100 mg.L ⁻¹ , solução oral.	76
4.7.1.	Linearidade	76
4.7.2.	Exatidão.....	78
4.7.3.	Limites de Detecção (LOD) e Quantificação (LOQ).....	78
4.7.4.	Precisão.....	79
5.	Conclusões	87
6.	Propostas Futuras	91
	Bibliografia	93
	Anexos.....	99
A.	Questionário relativo a ICH Q3D	100
B.	Resultados da Recuperação dos elementos pelo uso Método de Adição de Padrão	104
C.	Dados utilizados para a Validação do Método Analítico	113
D.	Gráficos de Distribuição dos Resíduos para os vários elementos.	173

Índice de Figuras

Figura 1-1 – Estrutura organizacional do Grupo Azevedos (Adaptado de [9])	2
Figura 1-2 – Destinos das Principais Exportações dos produtos produzidos pela SOFARIMEX. Retirado de [9].	3
Figura 2-1 - Cadeia de Abastecimento típica na Indústria Farmacêutica. Retirado de [11]	5
Figura 2-2 - Esquema do processo de Gestão de Risco (Adaptado de [21]).	10
Figura 2-3 - Etapas de desenvolvimento de uma diretriz da ICH [33]	14
Figura 2-4 – Principais fontes de contaminação de Impurezas Elementares.	17
Figura 2-5 - Sequência dos fenómenos de excitação, ionização e emissão. Retirado de [81]	41
Figura 2-6 – Fluxo de gás principal (1), auxiliar (2), do nebulizador (3), tocha de quartzo (4), campo de radiofrequência (5). Retirado de [83].	41
Figura 2-7 – Esquema do equipamento de espectrometria de emissão com plasma indutivo: (1) Árgon, (2) Amostra, (3) Bomba Peristáltica, (4) Nebulizador, (5) Câmara de Nebulização, (6) Purga, (7) Tocha, (8) gerador de Radiofrequência, (9) Espectrómetro, (10) Detetor PMT, (11) Microprocessador e (12) Computador. Retirado de [80].	42
Figura 2-8 – Sistema Ótico Echelle: (1) Fonte, (2) Espelho, (3) Fenda de Entrada, (4) Espelho Colimador, (5) Rede de Difração, (6) Prisma/lente, (7) Espelho Plano, (8) Chapa de Abertura, (9) Fenda de Saída e (10) Detetor de PMT retirado de [82].	43
Figura 3-1 – Sistema de Digestão por Micro-ondas.	56
Figura 4-1 – Preparação inicial das soluções-mãe concentradas.	60
Figura 4-2 – Preparação das soluções-mãe com 0,1 M HCl.	61
Figura 4-3 – Formação da Camada lípidica utilizando o Método 1.	69
Figura 4-4 - Formação da Camada lípidica utilizando o Método 2.	69
Figura 4-5 – Resultado da Preparação de um produto sólido, utilizando o método 2.	70
Figura 4-6 – Amostras de Produtos Semi-sólidos pelo Método 3.	70
Figura D-1 - Distribuição dos Resíduos para os elementos As (esquerda), Au (centro) e Ba(direita)	173
Figura D-2 – Distribuição dos Resíduos para os elementos Cd (esquerda), Co (centro) e Cr(direita)	173
Figura D-3 – Distribuição dos Resíduos para os elementos Cu (esquerda), Hg (centro) e Ir (direita).	174
Figura D-4- Distribuição dos Resíduos para os elementos Li (esquerda), Mo (centro) e Ni (direita).	174
Figura D-5- Distribuição dos Resíduos para os elementos Os (esquerda), Pb (centro) e Pd(direita).	175
Figura D-6- Distribuição dos Resíduos para os elementos Pt (esquerda), Rh (centro) e Ru(direita).	175
Figura D-7 - Distribuição dos Resíduos para os elementos Sb (esquerda), Se (centro) e Sn (direita).	176
Figura D-8 - Distribuição dos Resíduos para os elementos TI (esquerda), V (centro) e Ag (direita)..	176

Índice de Tabelas

Tabela 2-1 - Comparação entre vários métodos de gestão de risco (Adaptado de [23])	11
Tabela 2-2 – Comparação dos PDE's estabelecidos entre a legislação relevante (Adaptado de [5][34][36]).	15
Tabela 2-3 - Comparação dos PDE's estabelecidos entre a legislação relevante (Adaptado de [5][34][36]).(Continuação).....	16
Tabela 2-4 – Compostos minérios utilizados na Indústria Farmacêutico (Adaptado de [40] [42]).	19
Tabela 2-5 - Concentrações, em mg.kg ⁻¹ , de impurezas elementares (Cd, Pb, As, Hg, Co, V, Ni, Ti, Au, Pd, Ir, Os) em excipientes (Adaptado de [3]).	21
Tabela 2-6 - Concentrações, em mg.kg ⁻¹ , de impurezas elementares (Cd, Pb, As, Hg, Co, V, Ni, Ti, Au, Pd, Ir, Os) em excipientes (Adaptado de [3]). (Continuação)	22
Tabela 2-7-Concentrações, em mg.kg ⁻¹ , de impurezas elementares (Rh, Ru, Se, Ag, Pt, Li, Sb, Ba, Mo, Cu, Sn e Cr) em excipientes (Adaptado de [3]).....	22
Tabela 2-8 - Concentrações, em mg.kg ⁻¹ , de impurezas elementares (Rh, Ru, Se, Ag, Pt, Li, Sb, Ba, Mo, Cu, Sn e Cr) em excipientes (Adaptado de [3]).(Continuação).....	23
Tabela 2-9 – Exemplo 1: Concentrações limite para o V, Co e Ni para D.D.M. de 0.5, 1, 1.5 g.dia ⁻¹ . .	24
Tabela 2-10 – Exemplo 1: Proporções possíveis (p/p) %	25
Tabela 2-11 - Risco associado da Probabilidade de interação da forma farmacêutica com o Acondicionamento Primário e o Grau de severidade da via de administração (Adaptado de [50]).	28
Tabela 2-12 – Exigências das diferentes operações unitárias (Adaptado de [41]).....	29
Tabela 2-13 - Exigências das diferentes operações unitárias (Adaptado de [41]). (Continuação).....	30
Tabela 2-14 – Concentrações de I.E utilizando água como agente extrativo (Adaptado de [59]).....	32
Tabela 2-15 – Composição típica de uma liga de Aço Inoxidável 316 L. Retirado de [66].	33
Tabela 2-16- Efeito do pH, Temperatura (25°C) e Tempo de contacto (290h) na taxa de corrosão em aço inoxidável 316L. Retirado de [67]	34
Tabela 2-17 - Efeito do pH, Temperatura (25°C) e Tempo de contacto (5040h) na taxa de corrosão em aço inoxidável 316L. Retirado de [67]	34
Tabela 2-18 - Efeito do pH, Temperatura (37°C) e Tempo de contacto (290h) na taxa de corrosão em aço inoxidável 316L. Retirado de [67]	34
Tabela 2-19 – Resultados de ensaios de extração/lixiviação a diversos materiais utilizados em acondicionamento primário (Adaptado de [55]). ¹ Not reported; ² Not detected.	36
Tabela 2-20 – Comparação dos parâmetros para as técnicas mais utilizadas (Adaptado de [80]).	39
Tabela 2-21 – Comparação dos limites de deteção (µg.L ⁻¹) para as técnicas mais utilizadas. Adaptado de [80].....	40
Tabela 2-22 - Comparação dos métodos de digestão ácida (Adaptado de [84,85]).	45
Tabela 2-23 – Parâmetros exigidos para diferentes ensaios (Adaptado de [87]).....	46
Tabela 3-1 – Parâmetros analisados	50
Tabela 3-2 – Índice de criticidade	51
Tabela 3-3 - Parâmetros analíticos para ICP-OES	57
Tabela 4-1 - Características dos Produtos selecionados.....	59

Tabela 4-2 - Características dos Produtos selecionados (Continuação)	60
Tabela 4-3 - Retas de Calibração, Limites de Detecção e Quantificação dos elementos para ICP-OES	62
Tabela 4-4 – Resultados dos ensaios de extração e respetivos AET, para os elementos Ag, As, Au, Ba, Cd, Co, Cr, Cu, Hg, Ir, Li e Mo, nos vários materiais em estudo. ¹ Meio de Extração; ² Concentração dos elementos em $\mu\text{g.g}^{-1}$. ³ Bisnaga da Sociedade Artística com formulação antiga do verniz. ⁴ Bisnaga da Sociedade Artística com a nova formulação do verniz.	66
Tabela 4-5 - Resultados dos ensaios de extração e respetivos AET, para os elementos Ag, As, Au, Ba, Cd, Co, Cr, Cu, Hg, Ir, Li e Mo, nos vários materiais em estudo. (Continuação).	67
Tabela 4-6 - Resultados dos ensaios de extração e respetivos AET, para os elementos Ni, Os, Pb, Pd, Pt, Rh, Ru, Sb, Se, Sn, Tl e V, nos vários materiais em estudo. ¹ Meio de Extração; ² Concentração dos elementos em $\mu\text{g.g}^{-1}$	67
Tabela 4-7 - Resultados dos ensaios de extração e respetivos AET, para os elementos Ni, Os, Pb, Pd, Pt, Rh, Ru, Sb, Se, Sn, Tl e V, nos vários materiais em estudo. ³ Bisnaga da Sociedade Artística com formulação antiga do verniz. ⁴ Bisnaga da Sociedade Artística com a nova formulação do verniz. (Continuação)	68
Tabela 4-8 – Concentração, em $\mu\text{g.g}^{-1}$, nos produtos na forma de Pó para Perfusão.	72
Tabela 4-9 - Concentração, em $\mu\text{g. g}^{-1}$, em produtos sólidos	73
Tabela 4-10 - Concentração, em $\mu\text{g. g}^{-1}$, em produtos semi-sólidos	74
Tabela 4-11 - Concentração, em $\mu\text{g.g}^{-1}$, em produtos líquidos	75
Tabela 4-12 – Concentração, em mg. L^{-1} , de I.E. em Águas Farmacêuticas. ¹ Concentração obtida. .	76
Tabela 4-13 - Resultados obtidos para a validação da Linearidade	77
Tabela 4-14 – Limites de Detecção e Quantificação	79
Tabela 4-15- Resultados obtidos para a validação da Exatidão, para os elementos Ag, As, Au, Ba, Cd e Co.	80
Tabela 4-16 - Resultados obtidos para a validação da Exatidão, para os elementos Cr, Cu, Ir, Hg, Li, Mo.....	80
Tabela 4-17 - Resultados obtidos para a validação da Exatidão, para os elementos Ni, Os, Pb, Pd, Pt e Rh.	80
Tabela 4-18 - Resultados obtidos para a validação da Exatidão, para os elementos Ru, Sb, Se, Sn, Tl e V.	81
Tabela 4-19 - Resultados obtidos para a validação da Precisão, para os elementos As, Ba e Cd.....	81
Tabela 4-20 - Resultados obtidos para a validação da Precisão, para os elementos Co, Cr e Cu.....	82
Tabela 4-21 - Resultados obtidos para a validação da Precisão, para os elementos Hg, Li e Ni.	82
Tabela 4-22 - Resultados obtidos para a validação da Precisão, para os elementos Pb, Se e Tl.	83
Tabela 4-23 - Resultados obtidos para a validação da Precisão, para os elementos V e Ag.	83
Tabela 4-24 - Resultados obtidos para a validação da Precisão, para os elementos Mo, Sb e Sn.	84
Tabela 4-25 - Resultados obtidos para a validação da Precisão, para os elementos Au, Ir e Os.....	84
Tabela 4-26 - Resultados obtidos para a validação da Precisão, para os elementos Pd, Pt e Rh.	85
Tabela 4-27 - Resultados obtidos para a validação da Precisão, para o Ru.	85

Tabela 6-1 – Critérios de Criticidade (Proposta de Avaliação de Risco).	92
Tabela B-1 – Valores obtidos para a recuperação da Ag, para os vários produtos.	104
Tabela B-2 - Valores obtidos para a recuperação da As, para os vários produtos.	104
Tabela B-3 - Valores obtidos para a recuperação da Au, para os vários produtos.	105
Tabela B-4 - Valores obtidos para a recuperação da Ba, para os vários produtos.	105
Tabela B-5 - Valores obtidos para a recuperação da Cd, para os vários produtos.	105
Tabela B-6 - Valores obtidos para a recuperação da Co, para os vários produtos.	106
Tabela B-7 - Valores obtidos para a recuperação da Cr, para os vários produtos.	106
Tabela B-8 - Valores obtidos para a recuperação da Cu, para os vários produtos.	106
Tabela B-9 - Valores obtidos para a recuperação da Hg, para os vários produtos.	107
Tabela B-10 - Valores obtidos para a recuperação da Ir, para os vários produtos.	107
Tabela B-11 - Valores obtidos para a recuperação da Li, para os vários produtos.	107
Tabela B-12 - Valores obtidos para a recuperação da Mo, para os vários produtos.	108
Tabela B-13 - Valores obtidos para a recuperação da Ni, para os vários produtos.	108
Tabela B-14 - Valores obtidos para a recuperação da Os, para os vários produtos.	109
Tabela B-15 - Valores obtidos para a recuperação da Pb, para os vários produtos.	109
Tabela B-16 - Valores obtidos para a recuperação da Pd, para os vários produtos.	109
Tabela B-17 - Valores obtidos para a recuperação da Pt, para os vários produtos.	110
Tabela B-18 - Valores obtidos para a recuperação da Rh, para os vários produtos.	110
Tabela B-19 - Valores obtidos para a recuperação da Ru, para os vários produtos.	110
Tabela B-20 - Valores obtidos para a recuperação da Sb, para os vários produtos.	111
Tabela B-21 - Valores obtidos para a recuperação da Se, para os vários produtos.	111
Tabela B-22 - Valores obtidos para a recuperação da Sn, para os vários produtos.	111
Tabela B-23 - Valores obtidos para a recuperação da Tl, para os vários produtos.	112
Tabela B-24 - Valores obtidos para a recuperação da V, para os vários produtos.	112
Tabela C-25 - Dados do elemento Ag para a Validação do método Analítico. ¹ Concentração em mg.L ⁻¹	113
Tabela C-26 - Dados do elemento As para a Validação do método Analítico. ¹ Concentração em mg.L ⁻¹	115
Tabela C-27 - Dados do elemento Au para a Validação do método Analítico. ¹ Concentração em mg.L ⁻¹	118
Tabela C-28 - Dados do elemento Ba para a Validação do método Analítico. ¹ Concentração em mg.L ⁻¹	120
Tabela C-29- Dados do elemento Cd para a Validação do método Analítico. ¹ Concentração em mg.L ⁻¹	123
Tabela C--30 - Dados do elemento Co para a Validação do método Analítico. ¹ Concentração em mg.L ⁻¹	125
Tabela C-31 - Dados do elemento Cr para a Validação do método Analítico. ¹ Concentração em mg.L ⁻¹	128

Tabela C-32 - Dados do elemento Cu para a Validação do método Analítico. ¹ Concentração em mg.L ⁻¹ .	130
Tabela C-33 - Dados do elemento Hg para a Validação do método Analítico. ¹ Concentração em mg.L ⁻¹ .	133
Tabela C-34 - Dados do elemento Ir para a Validação do método Analítico. ¹ Concentração em mg.L ⁻¹ .	135
Tabela C-35 - Dados do elemento Li para a Validação do método Analítico. ¹ Concentração em mg.L ⁻¹ .	138
Tabela C-36 - Dados do elemento Mo para a Validação do método Analítico. ¹ Concentração em mg.L ⁻¹ .	140
Tabela C-37 - Dados do elemento Ni para a Validação do método Analítico. ¹ Concentração em mg.L ⁻¹ .	143
Tabela C-38 - Dados do elemento Os para a Validação do método Analítico. ¹ Concentração em mg.L ⁻¹ .	145
Tabela C-39 - Dados do elemento Pb para a Validação do método Analítico. ¹ Concentração em mg.L ⁻¹ .	148
Tabela C-40 - Dados do elemento Pd para a Validação do método Analítico. ¹ Concentração em mg.L ⁻¹ .	150
Tabela C-41 - Dados do elemento Pt para a Validação do método Analítico. ¹ Concentração em mg.L ⁻¹ .	153
Tabela C-42 - Dados do elemento Rh para a Validação do método Analítico. ¹ Concentração em mg.L ⁻¹ .	155
Tabela C-43 - Dados do elemento Ru para a Validação do método Analítico. ¹ Concentração em mg.L ⁻¹ .	158
Tabela C-44 - Dados do elemento Sb para a Validação do método Analítico. ¹ Concentração em mg.L ⁻¹ .	160
Tabela C-45 - Dados do elemento Se para a Validação do método Analítico. ¹ Concentração em mg.L ⁻¹ .	163
Tabela C-46 - Dados do elemento Sn para a Validação do método Analítico. ¹ Concentração em mg.L ⁻¹ .	165
Tabela C-47 - Dados do elemento TI para a Validação do método Analítico. ¹ Concentração em mg.L ⁻¹ .	168
Tabela C-48 - Dados do elemento V para a Validação do método Analítico. ¹ Concentração em mg.L ⁻¹ .	170

Índice de Equações

Equação 2-1	15
Equação 2-2	16
Equação 2-3	17
Equação 2-4	24
Equação 2-5	38
Equação 2-6	40
Equação 2-7	40
Equação 2-8	47

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ICH - *International Conference on Harmonization* / Conferência Internacional para Harmonização;

PDE, do inglês *Permitted Daily Dose* / Dose diária permitida;

ICP-OES, do inglês *Inductively Coupled Plasma optical emission spectrometry* / Espectrometria de emissão ótica acoplada com plasma indutivo;

ICP-MS, do inglês *Inductively Coupled Plasma mass spectrometry* / Espectrometria de massa acoplada com plasma indutivo;

GMP, do inglês *Good Manufacturing Practice* / Boas Práticas de Fabrico;

EDQM, do inglês *European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare* / Direção Europeia para a Qualidade dos Medicamentos e Saúde;

EMA, do inglês *European Medicines Agency* / Agência Europeia dos Medicamentos;

AIM, Autorização de Introdução no Mercado;

CHMP, do inglês *The Committee for Medicinal Products for human use* / Comité de medicamentos para uso humano;

INFARMED, Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.;

SQF, Sistema de Qualidade Farmacêutico;

FTA, do inglês *Fault Tree Analysis* / Análise da árvore de falhas;

FMEA, do inglês *Failure Mode Effects Analysis* / Análise de modo e efeitos de falha;

HACCP, do inglês *Hazard Analysis and Critical Control Points* / Análise de perigos e Pontos de controlo críticos;

HAZOP, do inglês *Hazard Operability Analysis* / Análise de perigos operacionais;

PHA, do inglês *Preliminary Hazard Analysis* / Análise preliminar de perigos;

USP, do inglês *United States Pharmacopeia* / Farmacopeia Americana;

TDI, do inglês *Tolerable Daily Intake* / Toma diária tolerável;

IPCS, do inglês *International Program on Chemical Safety* / Programa Internacional de Segurança Química;

WHO, do inglês *World Health Organization* / Organização Mundial da Saúde;

ADI, do inglês *Acceptable Daily Intake* / Toma diária aceitável

D.D.M., Dose Diária Máxima;

SFDA, do inglês *State Food and Drug Administration* / Administração Estatal de Alimentos e Medicamentos;

I.E., Impurezas elementares;

CEP, do inglês *Certificate of Suitability with European Pharmacopoeia* / Certificado de Conformidade com a Farmacopeia Europeia;

ASMF, do inglês *Active Substance Master File* /

A.P., Acondicionamento Primário;

PET, do inglês *Polyethylene Terephthalate* / Ácido Teraftálico;

PE, do inglês *Polyethylene* / Polietileno;

PP, do inglês *Polypropylene* / Polipropileno;

PS, do inglês *Polystyrene* / Polistireno;

PMMA, do inglês *Poly (Methyl Methacrylate)* / Polimetil-metacrilado;

PVC, do inglês *Polyvinyl Chloride* / Policloreto de Vinil;

LDPE, do inglês *Low Density Polyethylene* / Polietileno de baixa densidade;

HDPE, do inglês *High Density Polyethylene* / Polietileno de alta densidade;

ABS, do inglês *Acrylonitrile Butadiene Styrene* / Acrilonitrilo-butadieno-estireno;

E.C., Extração Controlado;

E.S., Extração por Simulação de Uso;

LOD, do inglês *Limit of Detection* / Limite de detecção;

AET, do inglês *Analytical Evaluation Threshold* / Limite de avaliação analítica;

SCT, do inglês *Safety concern threshold* / Limite de segurança;

AAS, do inglês *Atomic Absorption Spectrometry* /;

XRF, do inglês *X-Ray Fluorescence* / Espectrometria de raios-X;

INAA, do inglês *Instrumental neutron activation analysis* / Análise instrumental por ativação com nêutrons;

F-AAS, do inglês *Flame Atomic Absorption Spectrometry* / Espectrometria de absorção atômica acoplada com Chama;

GF-AAS, do inglês *Graphite Furnace Atomic Absorption Spectrometry* / Espectrometria de absorção atômica acoplada com câmara de grafite;

LOQ, do inglês *Limit of Quantification* / Limite de Quantificação.

1. ENQUADRAMENTO

Nas últimas décadas, tem sido observada uma maior preocupação relativa à presença de impurezas em produtos farmacêuticos e os seus possíveis efeitos no consumidor. Mesmo em quantidades reduzidas estas podem comprometer a qualidade, eficácia e segurança do produto. Visto que, é inevitável a sua presença, é necessário monitorizar e controlar a sua quantidade no produto [1].

Múltiplos esforços têm sido feitos, para atingir este objetivo, através da criação e implementação de leis, regulamentações e diretrizes amplas e o estabelecimento de autoridades de saúde competentes que assegurem a aplicação destas por parte das entidades produtoras. Na Europa, no Japão e nos Estados Unidos da América estão em vigor as diretrizes da serie Q3 da ICH, no âmbito de uniformizar as práticas relativas ao controlo de impurezas [2].

Impurezas como as de “metais pesados” são conhecidas por causar efeitos teratogénicos, mutagénicos e carcinogénicos, dependendo da exposição a que o consumidor estiver sujeito. [1]. No entanto, o controlo destas, era conseguido através de um método centenário qualitativo, amplamente conhecido, por se obter taxas de recuperação baixas, pouca sensibilidade e seletividade e perda de elementos voláteis que resultou numa validade questionável [3].

Face à necessidade de um melhor controlo para este tipo de impurezas, foi criada a diretriz ICH Q3D relativa a Impurezas Elementares e consequentemente o teste a “metais pesados”, tal como descrito no capítulo (2.4.8) da Farmacopeia Europeia, foi excluído de mais de 760 monografias [4].

A diretriz ICH Q3D, publicada em 2013, substitui o conceito incoerente de “metais pesados” por impurezas elementares, sendo estas distribuídas por classes, conforme a sua toxicidade e probabilidade de se encontrar no produto. A concentração dos 24 elementos descritos é limitada através do PDE estabelecido para cada elemento para as três vias de administração em estudo (oral, parenteral e inalatória) e a dose diária máxima do produto em questão [5].

A implementação da diretriz, pressupõe a utilização de princípios de Gestão e Avaliação de Risco de forma a garantir a concentração limite imposta. Contudo, esta estratégia implica saber as possíveis fontes de contaminação, tais como, as matérias-primas, o material de acondicionamento primário, o equipamento, as utilidades e as instalações [5]. Como até à data não tinha havido um controlo destas impurezas tão minucioso, a informação existente é escassa e pressupõe o envolvimento e colaboração de toda a cadeia de abastecimento farmacêutica, o que pode tornar o processo transição demorado. Dito isto, e de forma a cumprir os pressupostos impostos em ICH Q3D, existe a possibilidade de ser necessária a análise das várias fontes contaminação e dos produtos através de técnicas analíticas com a sensibilidade e seletividade necessárias.

Para além da remoção do teste a “metais pesados”, a publicação de ICH Q3D levou à revisão das monografias gerais para substâncias para uso farmacêutico (2034) e para preparações farmacêuticas (2619) e á adaptação dos capítulos gerais (5.20) Impurezas elementares e (2.4.20) Determinação de Impurezas Elementares. Como estes ainda não foram divulgados e só entrarão em vigor a partir de 1 de janeiro de 2018 no suplemento 9.3 da Farmacopeia Europeia, ainda não existe na União Europeia uma técnica analítica definida para a análise destas impurezas [4]. No entanto, técnicas baseadas em

plasma indutivo têm ganho notoriedade, especialmente, após a publicação do capítulo (233) da Farmacopeia Americana, relativo à Determinação de Impurezas Elementares. Neste capítulo, encontram-se propostas de preparação de amostra para os dois métodos, ICP-OES e ICP-MS, e critérios de aceitação para os vários parâmetros necessários para a validação do método [6].

O objetivo da presente dissertação é a implementação prática da diretriz ICH Q3D na empresa SOFARIMEX, que pressupõe o cumprimento dos seguintes passos;

- Desenvolvimento de Metodologia para Avaliação de Risco qualitativa;
- Elaboração de ensaios de extração/lixiviação em materiais de Acondicionamento Primário e Equipamento;
- Análise dos produtos de maior risco pela Avaliação de risco, dos ensaios de extração/lixiviação e da água purificada e para preparações injetáveis por ICP-OES.
- Validação do método analítico para a determinação de impurezas elementares no produto A 100 mg.ml⁻¹ solução oral, por ICP-OES.

1.2. Grupo Azevedos

O Grupo Azevedos conta com mais de dois séculos de serviço da Medicina estando sempre na vanguarda do desenvolvimento farmacêutico. Desde o seu humilde começo em 1755, com o estabelecimento da botica Azevedo, conseguiram alcançar grandes feitos. Entre eles, a produção do primeiro medicamento em Portugal e a participação no prémio Nobel da medicina atribuído ao Dr. António Egas Moniz, em 1949, pela descoberta da relevância da leucotomia pré-frontal no tratamento de doenças mentais [7,8].

A estrutura organizacional do Grupo Azevedos está centrada em cinco áreas de intervenção especializadas e com elevados padrões de competitividade na sua área (R&D, produção, marketing e vendas, logística e internacional), garantindo assim uma abordagem completa em toda a cadeia do mercado farmacêutico [7].



Figura 1-1 – Estrutura organizacional do Grupo Azevedos (Adaptado de [9])

A procura contínua pela internacionalização, através de modelos de licenciamento de exportação ou de investimento direto, garantiu a sua presença em mais de 40 mercados internacionais: Europa, Médio Oriente, Africa, Asia e todo o continente americano.

A evolução do Grupo Azevedos, deve-se indubitavelmente à pesquisa ininterrupta de explorar novas oportunidades e encontrar novas perspetivas, de modo a alcançar constantemente uma melhoria em produtos e serviços com a marca AZEVEDOS [7].

1.3. SOFARIMEX

A SOFARIMEX é a empresa líder no fabrico de produtos farmacêuticos para uso humano, experimental e veterinário, em Portugal, com 100% do capital social pertencente ao grupo Azevedos. Inaugurada em 1994, possui uma capacidade instalada de 76 milhões de unidades. A organização da unidade fabril permite responder às necessidades do mercado para os mais de 650 produtos que têm à sua disponibilidade, exportando cerca de 70% da sua produção atual para a União Europeia [10].

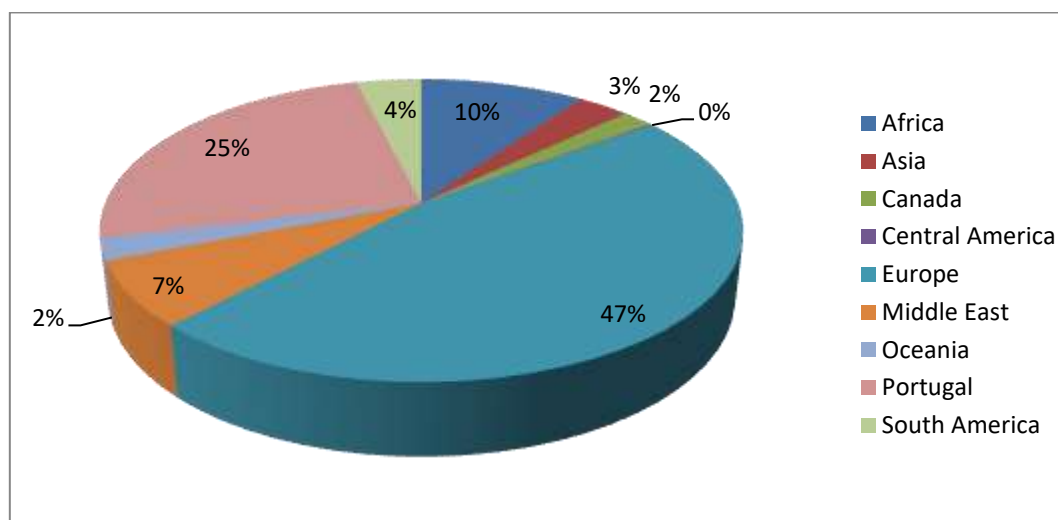


Figura 1-2 – Destinos das Principais Exportações dos produtos produzidos pela SOFARIMEX. Retirado de [9].

A SOFARIMEX é especialista na produção farmacêutica de pequenas e médias séries à escala europeia para uma panóplia de formas farmacêuticas, nomeadamente, sólidos (pós, granulados, comprimidos, comprimidos revestidos e cápsulas), líquidos (xaropes, soluções, suspensões e solutos), pastosos (pomadas e cremes) e estéreis (colírios, injetáveis líquidos de pequeno volume e liofilizados).

A empresa oferece ainda uma gama de serviços, como:

- Produção e acondicionamento de produtos farmacêuticos;
- Aprovisionamento;
- Desenvolvimento de embalagens;
- Desenvolvimento de fórmulas e processos;
- Ensaio de Estabilidade;
- Desenvolvimento e validação de métodos analíticos;

- Apoio Regulamentar.

Em 2009, foi efetuado um investimento de 8 milhões de euros para a construção de uma nova unidade de produção com 1100 m². Com vista, à expansão da produção de liofilizados e a criação de uma unidade experimental, em escala piloto, para o desenvolvimento de novos produtos utilizando a tecnologia de Liofilização. Este investimento trouxe para a empresa, uma maior notoriedade no mercado, e atualmente é um dos maiores produtores ibéricos de liofilizados com uma capacidade atual de 9 milhões de unidades por ano [10].

Esta nova unidade, como todas as outras, está em concordância com os requisitos do EudraLex (Volume 4: Anexo I) e das cGMP's americanas. O Sistema Integrado de Gestão da SOFARIMEX está estruturado de modo a satisfazer as normas NP EN ISO 9001:2008, NP EN ISO 14001:2004, NP 4397:2008 e OHSAS 18001:2007 nas áreas da Qualidade, Ambiente e Segurança e Saúde no Trabalho, respetivamente. A empresa é sujeita a inspeções periódicas e é certificada por todas as entidades relevantes necessárias para a sua atividade [10].

2. INTRODUÇÃO TEÓRICA

2.1. Regulamentação e Legislação na indústria Farmacêutica

O papel da legislação e regulamentação na indústria farmacêutica, tem grande relevância a nível internacional devido ao aumento do comércio global. Atualmente, relaciona-se o índice de saúde nacional com o desenvolvimento do país, tornando as exigências para a indústria farmacêutica complexas e politizadas [2] .

De modo a garantir a saúde pública, através do acesso a medicamentos de boa qualidade, é necessária a criação de leis, regulamentações e diretrizes amplas e o estabelecimento de autoridades de saúde competentes que assegurem a aplicação destas por parte das entidades produtoras. Desta forma, é assegurado que a produção, comercialização e o uso de produtos farmacêuticos é feita adequadamente, depositando assim, credibilidade e segurança ao sistema e profissionais de saúde, como também, aos fabricantes e fornecedores [2].



Figura 2-1 - Cadeia de Abastecimento típica na Indústria Farmacêutica. Retirado de [11]

Toda a legislação relativa ao sector farmacêutico em vigor na União Europeia, encontra-se compilada no Volume 1 (medicamentos para uso humano) e 5 (medicamentos para uso veterinário) do *EudraLex* publicada pela Comissão Europeia. A legislação fundamental é complementada por uma série de outros volumes, entre os quais, o volume 4 referente às Boas Práticas de Fabrico (GMP) [12] .

O *standard* para o controlo da qualidade de matérias-primas (ingredientes farmacêuticos ativos e excipientes) e materiais de acondicionamento para alimentos e cosméticos, é conseguido através do cumprimento de requisitos e utilização de métodos de análise definidos pela nona edição da Farmacopeia Europeia publicada pela Direção Europeia para a Qualidade dos Medicamentos e Saúde (EDQM, do inglês *European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare*) [13] .

A Agência Europeia dos Medicamentos (EMA, do inglês *European Medicines Agency*), tem como finalidade facilitar o desenvolvimento e acesso a medicamentos, analisar e fornecer autorizações de introdução no mercado (AIM), monitorizar a eficácia e segurança dos medicamentos ao longo do ciclo de vida e fornecer informação clara e imparcial sobre os medicamentos e as suas respetivas aplicações. [14] O comité de medicamentos para uso humano (CHMP, do inglês *The Committee for Medicinal Products for human use*) é responsável pela investigação de temas problemáticos relativos a produtos farmacêuticos para uso humano [15].

Em Portugal, o decreto-lei nº128/2013, de 5 de Setembro, estabelece o regime jurídico em vigor para produtos farmacêuticos de uso humano, neste estão implícitas todas as obrigações legais impostas pelas entidades acima referidas [16]. A autoridade competente de saúde nacional, é a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P (*INFARMED*), incumbe a esta fiscalizar o cumprimento do disposto no decreto-lei atual.

Existem ainda outras organizações não-governamentais como a ISO, que através do estabelecimento de *standards* pertinentes e inovadores, fornecem soluções para desafios globais. Assegurando a qualidade (ISO 9001:2015) dos produtos, serviços e sistemas abrangendo vários sectores [17].

2.1.1. Conferência Internacional de Harmonização

A conferência Internacional de Harmonização (ICH, do inglês *International Conference on Harmonisation*), é um projeto que reúne autoridades regulamentares e especialistas da Indústria farmacêutica, oriundos da Europa, Estados Unidos da América e Japão, para discutir aspetos científicos e técnicos do registo do produto farmacêutico [2]. Assim, é possível promover harmonização na criação, interpretação e implementação de diretrizes tripartidas (Qualidade/Segurança/Eficácia) e seus requisitos. Na área da qualidade, avanços cruciais foram alcançados pela harmonização de estudos de estabilidade, limitação de impurezas e abordagens flexíveis de gestão de risco com base nas GMP's [18].

Recentemente, foi publicada uma diretriz intitulada "*ICH Q3D - Guideline for Elemental Impurities*", que tem como objetivo fornecer uma política global, que permita limitar, controlar e avaliar o risco de impurezas elementares em produtos farmacêuticos. Como também, substituir o conceito de "metais pesados" por impurezas elementares [5].

Visto que, ICH Q3D é uma diretriz de qualidade, irá ser abordado o conceito de qualidade na Indústria Farmacêutica e em seguida a problemática em torno das impurezas elementares.

2.2. Qualidade na indústria Farmacêutica

O conceito de qualidade é descrito, na diretriz ICH Q10, como a extensão de propriedades inerentes de um produto, sistema ou processo que cumprem os requisitos [19]. Uma organização focada na qualidade promove comportamentos, atitudes, atividades e processos adequados, impedindo assim, o aparecimento de produtos ineficazes e/ou prejudiciais com impacto negativo na saúde do consumidor. Tipicamente, a qualidade de um produto farmacêutico é assegurada pela implementação de um Sistema de qualidade farmacêutico, que promova Boas Práticas de Fabrico (GMP, do inglês *Good Manufacturing Practice*) e uma Gestão e análise de riscos [20].

2.2.1. Sistema de Qualidade Farmacêutico (SQF)

O SQF é um conceito amplo que engloba a gestão de todos os parâmetros que individualmente ou coletivamente podem influenciar o produto final, no intuito de garantir a sua qualidade. Para este fim, um SQF apropriado deve assegurar que [20]:

- A elaboração do produto é conseguida através da concepção, planeamento e implementação de boas práticas, mantendo e melhorando continuamente o sistema, de forma a obter consistentemente produtos de qualidade;
- As responsabilidades da administração, cargos e funções estão claramente definidas;
- O conhecimento relativo às etapas do ciclo de vida de um produto é garantido;
- Os produtos farmacêuticos são produzidos e desenvolvidos cumprindo as boas práticas fabrico. A informação relativa às etapas de produção e controlo deve estar especificada, detalhada e documentada;
- Sistemas de controlo e monitorização do processo e qualidade do produto são implementados, mantidos e validados. Os resultados obtidos devem ser documentados e analisados, por lote de produto. Caso se verifique desvios significativos, a sua origem pode ser determinada utilizando princípios de Gestão e análise de riscos, resultando, na implementação de ações preventivas e/ou corretivas (quando aplicável) para evitar que estes ocorram no futuro;
- Após a implementação de uma mudança, esta cumpre o seu propósito e analisar o seu impacto na qualidade do produto farmacêutico;
- A cadeia de abastecimento de uma matéria-prima e/ou materiais de acondicionamento só é aprovada após uma análise de risco favorável, certificando assim, a qualidade dos mesmos;

- O armazenamento, distribuição e manuseamento do produto farmacêutico é atingido de forma a manter a qualidade deste;
- Nenhum produto farmacêutico pode ser comercializado sem um certificado que garanta conformidade com os requerimentos de AIM ou qualquer outra regulação relevante. A eficácia da implementação do Sistema de Qualidade Farmacêutico é verificada através de auditorias internas e externas realizadas periodicamente.

2.2.2. Boas Práticas de Fabrico (GMP)

As GMP são um conjunto de requerimentos relativos à produção e controlo da qualidade do produto farmacêutico [20]. Tipicamente, a *INFARMED* realiza uma auditoria para aferir o cumprimento destes requisitos, e se o resultado for favorável, é atribuído um certificado de GMP válido durante 3 anos. [16] Este certificado é um dos critérios exigidos para que se possa produzir medicamentos em Portugal, em seguida, encontram-se os requisitos gerais para o cumprimento das GMP's [20]:

- Todos os processos de fabrico são claramente descritos, definidos e sistematicamente revistos. Etapas críticas e alterações nos processos devem ser devidamente validadas;
- Todas as instalações fabris destinadas ao fabrico do produto devem possuir colaboradores qualificados, espaços e locais apropriados para a atividade realizada, equipamentos qualificados e serviços validados, identificação correta dos vários intervenientes, condições de armazenamento e distribuição apropriadas;
- Instruções e/ou procedimentos devem ser documentados utilizando uma linguagem instrutiva, clara e inequívoca;
- Procedimentos aprovados para a amostragem e análise (por métodos validados) de matérias-primas, materiais de acondicionamento, produtos intermédios, bulks e produtos finais devem ser realizados por colaboradores qualificados com formação adequada à sua função;
- A consulta através do registo manual e/ou por instrumentos de dados de produção, amostragem e análise deve ser possível, de modo, a averiguar se os procedimentos e instruções definidas foram aplicadas corretamente e se a qualidade e quantidade de produto obtida era a esperada;
- Existência de um sistema operativo que permita consultar todos os lotes de produtos produzidos e recebidos;

- Amostras de matérias-primas, material de acondicionamento e produtos finais devem ser conservados em conformidade com o anexo 19 do *EudraLex* Volume 4, para caso seja necessário, poderem ser analisadas no futuro;
- Todas as queixas apresentadas por consumidores devem ser analisadas, as causas apuradas e medidas adequadas implementadas.

2.2.3. Gestão dos Riscos na qualidade

Tanto o conceito de risco como a sua gestão são alvo de definições, conclusões e aplicações diversas. Em ICH Q9, o conceito de risco é definido como a combinação da severidade e probabilidade de ocorrência de um determinado perigo [21].

A proteção do consumidor por uma gestão de risco eficaz da qualidade, segurança e eficácia ao longo do *lifecycle* do produto é crucial e pode ser assegurada através de um conjunto de práticas proactivas ou retroativas que constituem este processo [22].

Avaliação do Risco

A avaliação do risco consiste na identificação de perigos, a respetiva análise e estimação dos riscos associados. De maneira a realizar uma descrição bem definida do problema ou risco, levantam-se tipicamente, questões como “O que é que pode dar errado?”, “Qual é a probabilidade de correr mal?” e “Quais são as consequências (Severidade)?” [21].

Antes de se iniciar esta avaliação, é necessária a formação de um grupo de trabalho com colaboradores especialistas na área, a definição do problema e/ou questão e adquirir informação relativa ao impacto do potencial perigo na saúde do consumidor [21].

- A identificação do risco é o uso sistemático de informação recolhida, de dados anteriormente obtidos, de literatura relevante, opiniões de especialistas da área, entre outros. No intuito de identificar possíveis perigos que se referem à questão de risco ou descrição do problema em questão [21].
- A análise do risco é o resultado do processo qualitativo ou quantitativo que relaciona a probabilidade de ocorrência, a severidade e a detetabilidade do perigo [21].
- A Avaliação do risco compara o risco identificado e analisado com critérios de criticidade estabelecidos [21].

Controlo do Risco

O controlo do risco tem como objetivo a tomada de decisões para a redução e/ou aceitação dos riscos, para níveis aceitáveis [21].

A redução do risco é conseguida através de ações de mitigação ou de deleção do risco quando este está acima do aceitável. Porém, a aplicação destas pode introduzir novos riscos ou aumentar a relevância de riscos existentes [21].

A aceitação do risco pode passar pela aceitação formal do risco residual ou pode ser passiva, uma vez que, não se define níveis aceitáveis de controlo para este [21].

Comunicação do Risco

A comunicação do risco é a partilha de informação sobre o risco e a sua gestão entre os responsáveis pela tomada de decisão e outros relevantes para o processo, podendo esta partilha ser efetuada a qualquer altura do mesmo. A informação incluída deve dizer respeito à existência, natureza, forma, probabilidade, severidade, aceitabilidade, controlo, tratamento, detetabilidade, entre outros aspetos do risco em questão [21].

Revisão do Risco

A gestão de riscos deve ser uma parte contínua do processo de gestão da qualidade. A frequência da revisão depende do nível do risco associado face à aquisição de novos conhecimentos e experiências (através, por exemplo, de auditorias, controlos de mudança, inspeções, etc.). A revisão do risco pode levar a alterações nas decisões tomadas relativamente ao controlo do risco. Na **Figura 2-2**, é possível observar o esquema do processo de Gestão de Risco [21].

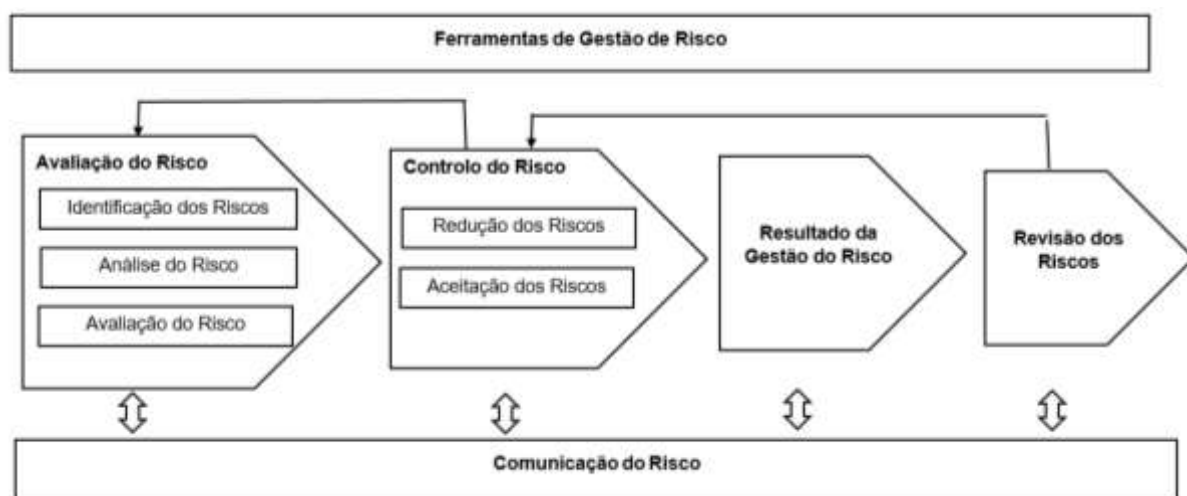


Figura 2-2 - Esquema do processo de Gestão de Risco (Adaptado de [21]).

Tal como evidenciado em *EudraLex* Volume 4 Parte III, o documento de referência para a Gestão dos riscos da qualidade é a diretriz ICH Q9. No anexo I desta, é possível observar alguns dos diversos métodos a adotar [21]:

- **Diagramas de Causa e Efeito** (Diagrama Ishikawa e “fish bone”);
- **Análise de modo e efeitos de falha** (FMEA, do inglês *Failure Mode Effects Analysis*);
- **Análise da árvore de falhas** (FTA, do inglês *Fault Tree Analysis*);
- **Análise de perigos e Pontos de controlo críticos** (HACCP, do inglês *Hazard Analysis and Critical Control Points*);
- **Análise de perigos operacionais** (HAZOP, do inglês *Hazard Operability Analysis*);
- **Análise preliminar de perigos** (PHA, do inglês *Preliminary Hazard Analysis*);
- **Classificação e Triagem do risco;**
- **Ferramentas Estatísticas de Apoio.**

Dependendo da complexidade ou relevância da questão a ser tratada, o grau de rigor e formalidade da gestão de risco deve refletir essa necessidade. Muitas vezes, esta é conseguida através da combinação de métodos de avaliação de risco que quando apropriado são adaptados à realidade da questão colocada [23].

Na **Tabela 2-1**, é possível observar a comparação entre alguns dos métodos referidos acima, expondo as suas vantagens e limitações.

Tabela 2-1 - Comparação entre vários métodos de gestão de risco (Adaptado de [23])

		FTA	FMEA	HACCP	Métodos estatísticos	Diagramas
Avaliação de Risco	Identificação do risco	+	0	+	+	0
	Análise do Risco	0	+	0	+	0
	Estimação do risco	-	+	0	0	+
Controlo do risco	Redução do risco	-	+	+	-	0
	Aceitação do risco	-	0	+	-	+
	Revisão do risco	0	0	0	+	+
	Comunicação do risco	0	-	-	+	+

+ = Adequado; 0 = pouco adequado; - = não é adequado

2.3. Impurezas Elementares

Há muito que existe controvérsia em relação ao controlo de impurezas nos produtos farmacêuticos e como estas podem afetar a sua qualidade, segurança e eficácia. É possível consultar na série Q3 (Q3A-Q3D) da ICH, diretrizes desenvolvidas no âmbito de dar solução ao problema do controlo de impurezas [24]. Recentemente, foi publicada a diretriz ICH Q3D, que introduz o conceito de “impurezas elementares” e a metodologia para o controlo destas.

2.3.1. Evolução do conceito de impurezas elementares

A primeira definição de “metais pesados” surgiu há mais de 60 anos e desde então o termo tornou-se inconsistente, originando controvérsia. O uso do termo “metais pesados” é inconsistente uma vez que, se pode encontrar na literatura, diversas definições baseadas na densidade, massa atômica, número atômico, propriedades químicas, toxicidade, entre outras, do elemento químico [25].

Nas últimas décadas, o termo “metais pesados” tem sido amplamente utilizado para descrever um grupo de metais e semimetais (metaloídes) com propriedades tóxicas ou ecotóxicas. Esta generalização implica que o uso de todos os compostos (orgânicos ou inorgânicos) de um elemento possuem as mesmas características físicas, químicas, biológicas e toxicológicas, o que não é verdade para a maioria dos elementos. Além disso, a designação “pesado” implica densidade alta, mas o conhecimento da densidade pouco contribui para a previsão da sua toxicidade. Em suma, o termo tornar-se-á obsoleto por falta de coerência científica e deverá ser evitado [6].

Em alternativa, surgiu o termo “impurezas metálicas”. Porém o uso da designação de “metal” implica incorretamente que todos os compostos possuam as mesmas características químicas, biológicas e toxicológicas. E exclui impurezas com toxicidade relevante, não metálicas, como o arsénio (As).

Outro termo possível é o de “impurezas inorgânicas”, contudo exclui as espécies orgânicas dos elementos que puderam ser mais tóxicas que as inorgânicas [6].

Atualmente, o termo aceite é “impurezas elementares”, as impurezas são distribuídas, em classes, com base na sua toxicidade e frequência de uso em processos farmacêuticos [5].

2.3.2. Legislação e Regulamentação associadas ao controlo de Impurezas Elementares

Até recentemente, o controlo deste tipo de impurezas em matérias-primas e/ou produto final era conseguido através do, amplamente aceite, teste a “metais pesados”, tal como os descritos no capítulo geral (231) “*Heavy Metals*” da Farmacopeia Americana (USP, do inglês *United States Pharmacopeia*) e no capítulo (2.4.8) “*Heavy Metals*” da Farmacopeia Europeia. Trata-se de um teste colométrico, obtido pela coloração com ião sulfito das “impurezas metálicas”, sujeitas a condições específicas e a respetiva comparação visual destas com o padrão de chumbo preparado. O limite do teste é habitualmente entre [10-30] ppm [26].

Além do teste a “metais pesados”, existe ainda o teste a resíduos de ignição, realizado de forma a determinar quantidades residuais de substâncias não voláteis de origem inorgânica presentes em compostos orgânicos. O procedimento deste teste pode ser consultado no capítulo (281) “*Residue on ignition*” da USP ou no capítulo (2.4.14) “*Sulphated Ash*” da Farmacopeia Europeia [27].

Em 1995, foi publicado pela USP um artigo que levantou vários problemas com os métodos descritos em (231), entre os quais, taxas de recuperação baixas, pouca sensibilidade e seletividade, perda de elementos voláteis e validade questionável. É relevante ainda mencionar que este permite identificar apenas elementos como Cd, Pb, As, Hg, Ag, Sb, Mo, Cu e Sn, excluindo assim, elementos com toxicidade relevante normalmente utilizados como catalisadores na síntese de produtos destinados à indústria farmacêutica. Desde a sua implementação, cerca de 100 anos atrás, pouca ou nenhuma alteração foi feita [3].

Em 1998, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) começou a desenvolver uma diretriz para o controlo de resíduos de catalisadores e reagentes metálicos em produtos farmacêuticos, sendo oficialmente implementada em 2008 pela CHMP. O controlo é feito através de limites na concentração baseados na Dose Diária Permitida (PDE, do inglês *Permitted Daily Dose*) para uma determinada via de administração [3].

Em 2008, a USP propôs dois novos capítulos, (232) para estabelecer limites para impurezas elementares e <233> para descrever métodos analíticos apropriados e validação dos mesmos [3]. Dito isto, é esperado que a partir de 1 de Janeiro de 2018, o capítulo (231) seja omitido das monografias, de modo, a alinhar com a data de implementação dos capítulos (232) e (233) relativo a Impurezas elementares em suplementos dietéticos [28].

2.3.3. Diretriz ICH Q3D

Em meados de 2010, a ICH formou um grupo de trabalho para dar solução ao problema das impurezas elementares, desta iniciativa, obteve-se a diretriz de qualidade ICH Q3D que providencia uma política global para controlar e limitar qualitativamente e quantitativamente o uso de impurezas elementares em produtos farmacêuticos [5].

A versão atual de ICH Q3D engloba 24 elementos e foi aprovada, em 2014, pelo Comité Diretivo da ICH. No âmbito desta, estão todos os produtos farmacêuticos descritos em ICH Q6A e Q6B e novos produtos com ingredientes ativos existentes. Como também, produtos com proteínas purificadas e polipeptídeos, os seus derivados e produtos que os tenham na sua constituição. Ainda são englobados, os produtos que contenham polipeptídeos, polinucleotídeos e oligossacarídeos produzidos sinteticamente [5].

A diretriz ICH Q3D não abrange, os produtos herbanários, radiofármacos, vacinas, metabolitos celulares, extratos alergénicos e ainda produtos ou derivados de sangue ou plasma. Como também, produtos baseados em terapia genética, celular e engenharia de tecidos [5].

ICH Q3D entra em vigor a 1 Junho de 2016 para novos produtos farmacêuticos e a 1 de Dezembro de 2017 para produtos farmacêuticos existentes [5].

Visto que, a ICH é uma entidade não-governamental, a implementação da diretriz Q3D não tem obrigação legal, a não ser que, as entidades reguladoras e/ou governamentais a adotem. A Julho de

2014, o EDQM publicou uma declaração sobre a estratégia que iria implementar em relação à problemática das impurezas elementares. A estratégia consiste na revisão dos capítulos gerais da Farmacopeia Europeia relativos aos “metais pesados” (2.4.8) e/ou possível substituição do conteúdo do capítulo geral (5.20), relativo a catalisadores e reagentes metálicos, pelo presente em ICH Q3D, assim que, a diretriz Q3D atingisse a 5ª Etapa de desenvolvimento. Porém, esta só será juridicamente vinculativa, quando for referida nos capítulos gerais (2034) e (2619) da F.E., relativos respetivamente, às Monografias de substâncias para uso farmacêutico e Preparações Farmacêuticas [29] .

A 29 de Novembro de 2016, o EDQM publicou uma declaração, que afirmava que, a partir de 1 de Janeiro de 2018, (no suplemento 9.3 da F.E) os capítulos gerais, (5.20) Impurezas Elementares e (2.4.20) Determinação de Impurezas Elementares e as monografias gerais (2034) e (2619) revistas à luz da diretriz ICH Q3D, iriam-se tornar efetivos [30].

No documento EMA/CHMP/ICH/353369/2013 “*Implementation strategy of ICH Q3D guideline*”, publicado pela EMA a Junho de 2016, tornam-se vinculativos os pressupostos descritos em ICH Q3D para produtos farmacêuticos [31].

O EDQM publicou, a Julho 2016, o documento PA/PH/CEP(16) 23 “*Certification of Suitability of the European Pharmacopoeia (CEP) – Implementation of ICH Q3D in the Certification Procedure*”. Descritos neste, estão as obrigações legais relativas a I.E. em vigor na União Europeia, para obtenção de CEP a partir de 1 de Setembro de 2016 [32].

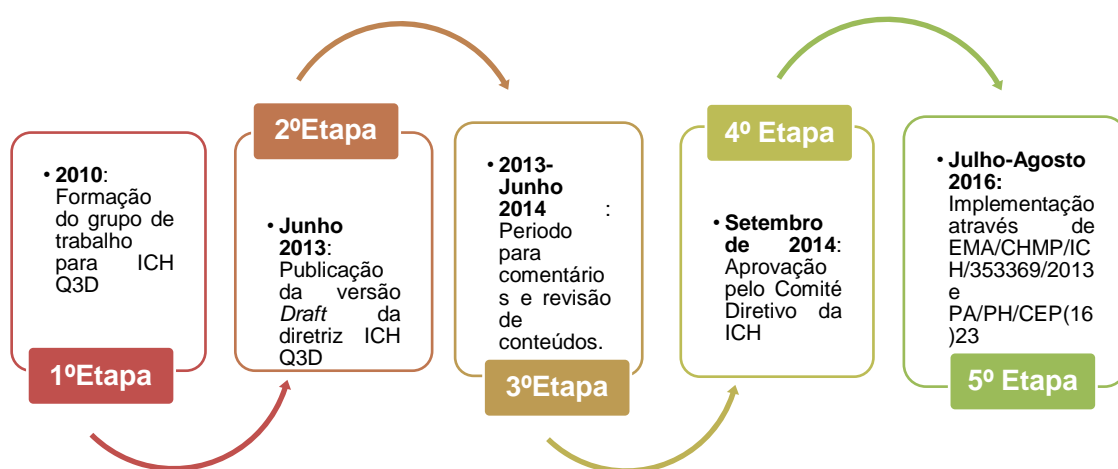


Figura 2-3 - Etapas de desenvolvimento de uma diretriz da ICH [33]

2.3.4. Classificação das Impurezas elementares

O termo toma diária tolerável (TDI, do inglês “*Tolerable Daily Intake*”) é utilizado pelo Programa Internacional de Segurança Química (IPCS, do inglês” *International Program on Chemical Safety*”) para descrever limites de exposição com base na toxicidade dos elementos. A Organização Mundial da Saúde (WHO, do inglês “*World Health Organization*”), entre outras entidades, adotou o termo Toma diária aceitável (ADI, do inglês “*Acceptable Daily Intake*”) para descrever o mesmo princípio.

Atualmente, o termo mais utilizado para descrever este princípio é Dose Diária Permitida (PDE), descrito inicialmente na diretriz ICH Q3C relativa a resíduos de solventes [34].

Os PDE's para os diversos elementos foram estabelecidos para a via de administração oral, parenteral e inalatória, com base, na revisão da literatura disponível em revistas científicas, relatórios e estudos governamentais e de entidades reguladoras, normas e diretrizes regulamentares internacionais e princípios estabelecidos pelo IPCS e ICH Q3C. O valor do PDE é determinado utilizando a **equação 2-1**. Em que NO(A)EL é o 'No-Observed-Adverse-Effect Level' do estudo animal mais relevante. F_1 , F_2 , F_3 , F_4 e F_5 são fatores que têm em conta a extrapolação do animal do estudo para o ser humano (F_1). A variabilidade entre indivíduos (F_2), estudos de toxicidade com exposição a curto prazo (F_3), níveis de toxicidade do estudo (F_4) e divulgação do NOEL 'No-Observed-Effect Level' [5].

$$PDE = \frac{NO(A)EL \times \text{Ajuste de massa}}{F_1 \times F_2 \times F_3 \times F_4 \times F_5}$$

Equação 2-1

Na **Tabela 2-2 e 2-3**, é possível observar e comparar os valores de PDE's obtidos utilizando este método e ainda os PDE's estabelecidos por outras entidades.

Em Setembro 2016, o Comitê Diretivo da ICH aprovou a revisão de ICH Q3D com o objetivo de estabelecer valores de PDE para as vias de administração cutânea e transdérmica [35].

Os 24 elementos incluídos (ver **Tabela 2-2 e 2-3**), foram ainda distribuídos em classes (1, 2A, 2B e 3), com base, na sua toxicidade (PDE) e a probabilidade de se encontrar no produto. Este último parâmetro é uma combinação de fatores que incluem a, probabilidade de ser usada em processos farmacêuticos, a probabilidade de ser uma impureza co-isolada e a abundância natural dos elementos na natureza (é considerado pouco abundante quando tem \leq átomos. 10^{-6} de silicone) [5].

Tabela 2-2 – Comparação dos PDE's estabelecidos entre a legislação relevante (Adaptado de [5][34][36]).

Elemento	Classe ³	PDE oral ($\mu\text{g}.\text{dia}^{-1}$)			PDE Parenteral ($\mu\text{g}.\text{dia}^{-1}$)			PDE inalatório ($\mu\text{g}.\text{dia}^{-1}$)		
		ICH Q3D	USP <232>	(5.20) F.E	ICH Q3D	USP <232>	(5.20) F.E	ICH Q3D	USP <232>	(5.20) F.E ⁴
Cd	1	5	25	-	2	2.5	-	2	1.5	-
Pb		5	5	-	5	5	-	5	5	-
As		15	1.5 ¹	-	15	1.5	-	2	1.5	-
Hg		30	15 ¹	-	3	1.5	-	1	1.5	-
Co	2A	50	-	-	5	-	-	3	-	-
V		100	100	250	10	10	25	1	30	-
Ni		200	500	250	20	50	25	5	1.5	100
Tl		8	-	-	8	-	-	8	-	-
Au	2B	100	-	-	100	-	-	1	-	-
Pd		100	100	100	10	10	10	1	1.5	-
Ir		100 ⁶	100	100	10 ⁶	10	10 ⁶	1	1.5	-
Os		100 ⁶	100	100	10 ⁶	10	10 ⁶	1	1.5	-
Rh		100 ⁶	100	100	10 ⁶	10	10 ⁶	1	1.5	-
Ru		100 ⁶	100	100	10 ⁶	10	10 ⁶	1	1.5	-
Se		150	-	-	80	-	-	130	-	-
Ag		150	-	-	10	-	-	7	-	-
Pt		100	100	100	10	10	10	1	1.5	70
Li	3	550	-	-	250	-	-	25	-	-

Tabela 2-3 - Comparação dos PDE's estabelecidos entre a legislação relevante (Adaptado de [5][34][36]).(Continuação)

Elemento	Classe	PDE oral ($\mu\text{g}.\text{dia}^{-1}$)			PDE Parenteral ($\mu\text{g}.\text{dia}^{-1}$)			PDE inalatório ($\mu\text{g}.\text{dia}^{-1}$)		
		ICH Q3D	USP <232>	(5.20) F.E.	ICH Q3D	USP <232>	(5.20) F.E.	ICH Q3D	USP <232>	(5.20) F.E.
Sb	3	1 200	-	-	90	-	-	20	-	-
Ba		1 400	-	-	700	-	-	300	-	-
Mo		3 000	100	250	1 500	10	25	10	10	-
Cu		3 000	1000	2500	300	100	250	30	100	-
Sn		6 000	-	-	600	-	-	60	-	-
Cr		11 000	- ²	250	1 100	- ²	25	3	25	10 ⁵
Mn	-	-	-	2 500	-	-	250	-	-	-
Fe	-	-	-	13000	-	-	1300	-	-	-
Zn	-	-	-	13000	-	-	1300	-	-	-

(-) Não foi incluída na análise;

¹ Foi considerada a espécie inorgânica;

² Não foi considerada uma preocupação a nível da segurança;

³ Classe definida em ICH Q3D

⁴ PDE está expresso em $\text{ng}.\text{dia}^{-1}$;

⁵ Espécie Cr (VI)

⁶ Como não existia informação suficiente para determinar o PDE dos elementos Ir, Os, Rh e Ru, foi estabelecido um valor com base na semelhança dos elementos com Pd;

⁷ Indústria Farmacêutica;

⁸ Produtos Farmacêuticos.

2.3.5. Concentração limite

Em ICH Q3D é definido um limite para o controlo de I.E. na composição do produto final de 30% do PDE estabelecido. Visto que, o PDE reflete apenas a exposição total do produto, é útil convertê-lo para concentração. A concentração máxima de uma determinada I.E. é obtida utilizando a **equação 2-2**, em função do PDE e a Dose Diária Máxima (D.D.M) do produto em questão [5].

Para certos produtos, por exemplo produtos semi-sólidos, este método não é o mais adequado, uma vez que, normalmente não possuem uma DDM concreta. É importante salientar, que os PDE's estabelecidos são para as vias orais, parenterais e inalatórias de administração, como tal, os que forem administrados de outras formas que não possuam um PDE estabelecido, devem considerar os valores usados para via oral [5].

$$\text{Concentração limite } (\mu\text{g}.\text{g}^{-1}) = \frac{0.3 \times \text{PDE } (\mu\text{g}.\text{dia}^{-1})}{\text{DDM } (\text{g}.\text{dia}^{-1})}$$

Equação 2-2

Impurezas elementares podem surgir no produto final de várias fontes, desde as matérias-primas ao acondicionamento primário e é necessário contabilizar a sua contribuição. Esta é calculada utilizando a **equação 2-3**.

$$\frac{1}{m_p} \times \sum_{k=1}^N m_k \times C_k \leq \frac{0.3 \times PDE (\mu g \cdot dia^{-1})}{DDM (g \cdot dia^{-1})}$$

Equação 2-3

Onde,

M_p é a massa, em gramas, de uma dose individual do produto;

k , o índice do componente no total de N componentes que podem ser fontes de I.E;

C_k , a concentração, em $\mu g \cdot g^{-1}$, do elemento no componente k ;

m_k , a massa, em gramas, do componente k .

Concentrações de I.E. acima do limite estabelecido podem ser aceitáveis, caso o produto seja, de dose intermitente, de curto prazo de toma e/ou utilizado no tratamento de doenças raras, letais e/ou debilitantes [5].

2.3.6. Fontes de impurezas elementares

Como já foi referido anteriormente, para que se possa implementar corretamente a política imposta, é necessário realizar uma avaliação de risco aos elementos que possam ser adicionados no produto final. Abaixo irão ser abordadas todas as fontes principais, parâmetros a ser avaliados, resultados publicados na literatura e principais conclusões.

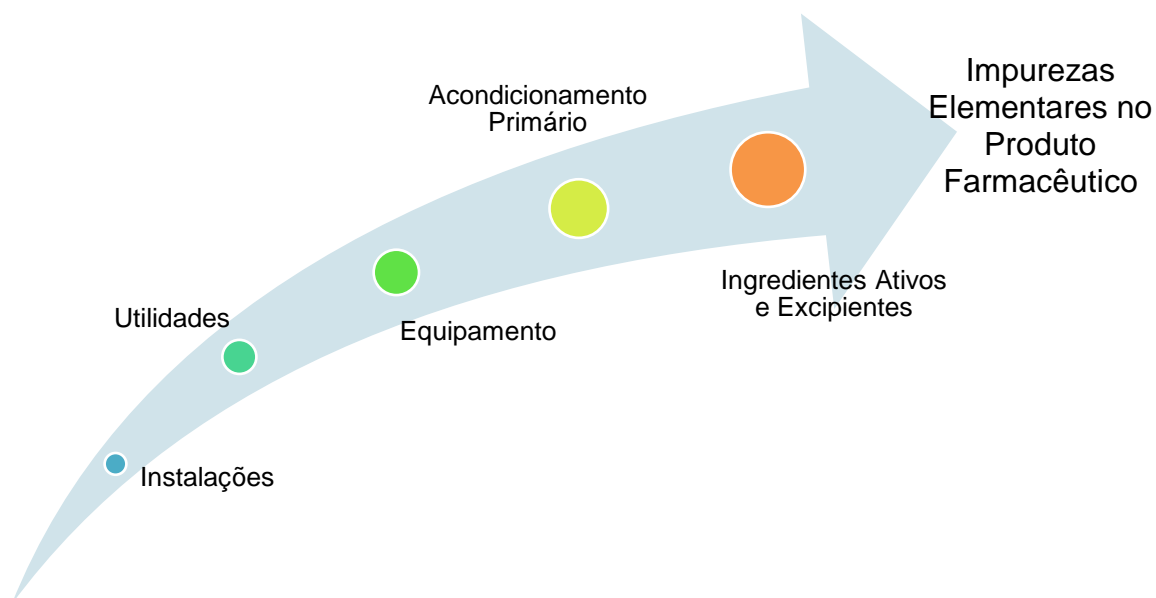


Figura 2-4 – Principais fontes de contaminação de Impurezas Elementares.

Matérias-Primas

É indiscutível a contribuição de I.E. por matérias-primas, sendo estas, a principal fonte de contaminação. Alguns metais, considerados impurezas elementares, são essenciais para o bom funcionamento do corpo humano, e outros em quantidades reduzidas são necessários, como catalisadores de atividade enzimática [37]. No entanto, em quantidades elevadas pode ter consequências graves na saúde do consumidor. Um exemplo, é a Medicina Ayuverda, praticada há mais de 2000 anos por 80% da população da Índia. Esta é caracterizada pelo uso terapêutico de plantas, minerais e metais. Intoxicação por chumbo, tem sido associada ao uso destes produtos, efeitos secundários documentados incluem epilepsia, encefalopatia infantil fatal, paralisia congénita, surdez neuro-sensorial e atraso no desenvolvimento. Desde 1978, foram documentados 55 casos de intoxicação por “metais pesados” nos Estados Unidos da América pelo uso destes [38] .

Outro exemplo, documentado em 2012, foi de quantidades elevadas de crómio, em cápsulas de gelatina, 90 vezes superiores à concentração estabelecida (2 mg.kg^{-1}) pela administração Estatal de Alimentos e Medicamentos (SFDA, do inglês *State Food and Drug Administration*) na China [39] .

▪ Origem da substância

A origem da substância pode ter um impacto significativo na qualidade do produto final, como se pode observar nas **Tabelas 2-5 a 2-8**, substâncias de origem mineral apresentam, normalmente, concentrações de I.E. muito superiores às das restantes origens. Contudo, são utilizadas como excipientes ou substâncias ativas devido às suas características físico-químicas únicas, especialmente, no que toca à área de contato superficial, solubilidade, reologia e na capacidade de absorção [40]. No entanto, compostos minérios podem apresentar uma grande variabilidade na sua composição, dependendo do local de extração. Consequentemente, possuem um risco superior às substâncias obtidas sinteticamente utilizando reagentes ou catalisadores metálicos [41] .

Na **Tabela 2-4** , é possível observar que tipos de substâncias minerais são utilizadas, a função que exercem enquanto excipiente e a via de administração do produto quando utilizadas como ingrediente farmacêutico ativo.

Tabela 2-4 — Compostos minérios utilizados na Indústria Farmacêutica (Adaptado de [40,42]).

Substância Mineral	Fórmula	Função	Via de administração
Óxidos			
Rutilo	TiO ₂	Pigmento e opacificante	Tópica
Zincite	ZnO		
Periclase	MgO	Dessecante, diluente e ligante	Oral
Hematite	Fe ₂ O ₃	Pigmento e opacificante	-
Magnetita	Fe ₃ O ₄		
Hidróxidos			
Goethita	FeOOH	Pigmento e opacificante	-
Brucita	Mg(OH) ₂	-	Oral
Gibbsita	Al(OH) ₃		
Hidrotalcite	Mg ₆ Al ₂ (CO ₃)(OH) ₁₆ 4H ₂ O		
Carbonatos			
Calcite	CaCO ₃	Desagregante, diluente, ligante e opacificante	Oral e Tópica
Magnesite	MgCO ₃	Desagregante, diluente e ligante	Oral
Hidrozincolite	Zn ₅ (CO ₃) ₂ (OH) ₆	-	Tópica
smithsonita	ZnCO ₃		
Sulfatos			
Gypsum	CaSO ₄ .2H ₂ O	Diluente e ligante	-
Anidrite	CaSO ₄	Dessecante	
Epsomita	MgSO ₄ .7H ₂ O	-	Oral e Tópica
Mirabilite	Na ₂ SO ₄ .10H ₂ O		
Melanterite	FeSO ₄ .7H ₂ O		
Chalcantite	CuSO ₄ .5H ₂ O		
Zincosite	ZnSO ₄		
Goslarite	ZnSO ₄ .7H ₂ O		
Alum	KAl(SO ₄) ₂ .12H ₂ O	-	Tópica
Cloretos			
Halite	NaCl	Emulsificante, engrossar, anti incrustante e agente isotônico	Oral, Parenteral e Tópica
Silvita	KCl	Emulsificante, engrossar, anti incrustante	
Filossilicatos			
Smectite	(várias)	Desagregante, diluente, ligante, lubrificante engrossar, anti incrustante, corretor de aromas e carrier – releaser de API's	Oral e Tópica
Paligorsquite	(várias)		
Sepiolite	Mg ₈ Si ₁₂ O ₃₀ (OH) ₄ (OH ₂) ₄ .8H ₂ O		
Kaolinite	Al ₂ Si ₂ O ₅ (OH) ₄		
Talco	Mg ₃ Si ₄ O ₁₀ (OH) ₂		
Mica	KAl ₂ (Si ₃ Al)O ₁₀ (OH) ₂	-	Tópico
Outros			
Sulfur	S	-	Tópica
Grinoquica	CdS		
Tetraborato de Sódio	Na ₂ B ₄ O ₇ .10H ₂ O		
Salitre	KNO ₃		
Hidroxiapatita	Ca ₅ (PO ₄) ₃ (OH)	Diluente e ligante	Oral

As quantidades detetáveis de reagentes e catalisadores metálicos são menos variáveis, visto que, são utilizados em processos bem definidos e controlados [41]. A facilidade de remoção do catalisador do produto final é influenciada pela natureza homogênea ou heterogênea deste. Catalisadores heterogêneos, como o paládio (Pd) e o carbono (C), são facilmente retirados através de filtração ou permuta iônica, mesmo quando, adicionados nas últimas etapas de produção. A quantidade presente no produto final é diminuta [41].

O risco associado a substâncias de origem vegetal, provém do fenómeno de bioacumulação de substâncias e/ou químicos. Normalmente, as plantas absorvem do solo, sais minerais essenciais para processos como a fotossíntese. Usualmente, as quantidades de “metais pesados” absorvidas são pouco significantes, porém, existem plantas denominadas “hiperacumuladoras”, que conseguem absorver grandes quantidades do solo. O risco das plantas hiperacumuladoras só deve ser considerado, quando estas são recolhidas de áreas com concentrações altas de “metais” e/ou com solos acídicos. Quanto maior for a acidez do solo, mais solúveis e móveis serão os metais, facilitando assim, a sua absorção e acumulação pelas plantas [43].

Em geral, os animais são mais propensos à contaminação de metais por ingestão do que por bioacumulação. A ingestão de alimentos ricos em “metais pesados” leva á acumulação destes nos órgãos, cabelo e ossos, visto que, os animais não possuem a capacidade ou é difícil secreção dos mesmos [43].

Tabela 2-5 - Concentrações, em mg.kg⁻¹, de impurezas elementares (Cd, Pb, As, Hg, Co, V, Ni, Ti, Au, Pd, Ir, Os) em excipientes (Adaptado de [3]).

Nome	Cd	Pb	As	Hg	Co	V	Ni	Ti	Au	Pd	Ir	Os
Óxido ferro vermelho	<LOD	0.37 ± 0.21	0.66 ± 0.32	0.00 ± 0.00	38.6 ± 16.6	436 ± 48	96 ± 13.1	<LOD	<LOD	<LOD	0.00 ± 0.00	0.01 ± 0.02
Óxido ferro Amarelo	<LOD	0.28 ± 0.36	0.80 ± 0.41	0.00 ± 0.01	37.8 ± 13.5	407 ± 20	57.7 ± 30.6	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	0.00 ± 0.01
Óxido ferro preto	<LOD	0.03 ± 0.03	0.04 ± 0.01	<LOD	123.5 ± 50.9	43.9 ± 0.1	154.4 ± 31.9	<LOD	<LOD	0.01 ± 0.01	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.01
Talco	0.00 ± 0.00	0.19 ± 0.06	0.17 ± 0.05	0.01 ± 0.01	3.31 ± 2.31	5.30 ± 2.81	12.9 ± 9.1	0.00 ± 0.00	<LOD	0.00 ± 0.00	<LOD	0.00 ± 0.00
Dióxido de Titânio	0.04 ± 0.02	2.15 ± 1.81	0.08 ± 0.13	0.01 ± 0.02	0.01 ± 0.02	3.69 ± 1.89	0.19 ± 0.15	0.01 ± 0.03	0.04 ± 0.03	0.02 ± 0.02	0.00 ± 0.00	<LOD
Dióxido de Silicose	0.02 ± 0.01	0.12 ± 0.04	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.02 ± 0.01	0.14 ± 0.02	1.95 ± 1.11	<LOD	<LOD	<LOD	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
Fosfatos de Cálcio	0.03 ± 0.01	0.03 ± 0.01	0.24 ± 0.18	0.00 ± 0.00	0.06 ± 0.05	3.92 ± 3.22	1.50 ± 1.23	0.00 ± 0.01	0.00 ± 0.00	0.05 ± 0.05	<LOD	0.01 ± 0.03
Carragenina	0.25 ± 0.22	0.15 ± 0.10	0.52 ± 0.18	0.01 ± 0.01	0.10 ± 0.08	0.47 ± 0.12	0.23 ± 0.12	0.00 ± 0.00	<LOD	0.04 ± 0.01	<LOD	<LOD
Carbonato de Cálcio	0.77 ± 0.10	0.18 ± 0.59	0.04 ± 0.04	0.00 ± 0.01	0.16 ± 0.03	1.78 ± 0.32	2.85 ± 0.68	0.00 ± 0.00	<LOD	0.13 ± 0.03	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
Alginato de sódio	0.01 ± 0.01	0.42 ± 0.30	0.42 ± 0.20	0.00 ± 0.00	0.02 ± 0.03	0.17 ± 0.25	0.37 ± 0.20	0.00 ± 0.00	<LOD	0.01 ± 0.02	<LOD	0.00 ± 0.00
Elastômero de Silicose	0.00 ± 0.00	0.01 ± 0.01	0.00 ± 0.01	<LOD	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.01	0.12 ± 0.06	0.00 ± 0.00	<LOD	0.00 ± 0.00	<LOD	<LOD
Simeticona	0.00 ± 0.00	<LOD	<LOD	<LOD	0.01 ± 0.00	<LOD	0.28 ± 0.02	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
Emulsão de simeticona	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	<LOD	0.04 ± 0.01	0.01 ± 0.00	2.92 ± 0.66	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
Dimeticona	<LOD	0.00 ± 0.00	<LOD	<LOD	0.00 ± 0.00	<LOD	0.02 ± 0.04	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
Silicose em gel	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.01	<LOD	0.00 ± 0.00	<LOD	0.00 ± 0.01	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
Dimetil polissiloxano	0.00 ± 0.00	0.01 ± 0.02	0.00 ± 0.00	<LOD	0.00 ± 0.00	<LOD	0.01 ± 0.02	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
Povidona	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.01	0.00 ± 0.01	<LOD	0.01 ± 0.03	0.01 ± 0.01	0.02 ± 0.03	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
Etilcelulose	<LOD	<LOD	0.00 ± 0.00	<LOD	0.00 ± 0.00	0.01 ± 0.01	7.11 ± 2.60	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
Carboximetilcelulose	0.00 ± 0.00	0.09 ± 0.27	0.00 ± 0.01	<LOD	0.02 ± 0.02	0.00 ± 0.00	0.54 ± 0.53	<LOD	<LOD	0.02 ± 0.01	0.00 ± 0.00	<LOD
Hidroxipropilcelulose	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	<LOD	<LOD	0.02 ± 0.03	0.00 ± 0.01	0.07 ± 0.04	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
Hipromelose	0.00 ± 0.00	0.01 ± 0.00	<LOD	<LOD	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.01	0.44 ± 0.21	<LOD	0.00 ± 0.00	<LOD	<LOD	<LOD
Estearato de Zinco	0.31	1.05	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	0.66	0.04	0.00	0.01	<LOD	<LOD
Estearato de Magnésio	0.00	0.01	0.02	<LOD	0.00	<LOD	0.16	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
Hidróxido de Magnésio granular	0.84	0.33	0.55	<LOD	0.06	1.43	2.49	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
Carbonato de Magnésio	0.43	0.07	0.13	<LOD	0.01	0.32	0.73	<LOD	<LOD	0.06	<LOD	<LOD
Corante <i>Blue</i> # 1	0.00	0.03	0.01	0.03	0.01	0.26	1.58	<LOD	<LOD	0.01	<LOD	<LOD
Corante <i>Red</i> # 27 Al. Lake	0.00	0.21	0.16	<LOD	0.02	1.21	0.84	<LOD	<LOD	0.02	<LOD	<LOD
Imidurea	<LOD	<LOD	<LOD	0.02	<LOD	0.02	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
N-Metil-2-pirolidona	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
2,5-Dioxo-4-imidazolidinil	<LOD	<LOD	0.00	0.04	<LOD	0.03	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
Tetracaína	<LOD	0.01 ± 0.01	<LOD	<LOD	0.00 ± 0.00	<LOD	0.02 ± 0.00	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
Citrato de Ofenadrina	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	0.00 ± 0.00	<LOD	0.01 ± 0.02	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD

Tabela 2-6 - Concentrações, em mg.kg⁻¹, de impurezas elementares (Cd, Pb, As, Hg, Co, V, Ni, Tl, Au, Pd, Ir, Os) em excipientes (Adaptado de [3]). (Continuação)

Nome	Cd	Pb	As	Hg	Co	V	Ni	Tl	Au	Pd	Ir	Os
Procainamida	0.01 ± 0.01	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	0.01 ± 0.01	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
Benzonatato	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.01	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	0.03 ± 0.05	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
Meglumina de Flunixinina	0.00	0.00	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	0.18	<LOD	<LOD	0.01	<LOD	<LOD
Subsalicilato de bismuto	0.00	0.15	0.02	<LOD	<LOD	<LOD	0.00	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
Ferro carbonílico	0.01	<LOD	0.04	0.01	0.01	<LOD	36.7	<LOD	<LOD	0.01	<LOD	<LOD
Bemotrizinol	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	0.01	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD

Tabela 2-7-Concentrações, em mg.kg⁻¹, de impurezas elementares (Rh, Ru, Se, Ag, Pt, Li, Sb, Ba, Mo, Cu, Sn e Cr) em excipientes (Adaptado de [3]).

Nome	Rh	Ru	Se	Ag	Pt	Li	Sb	Ba	Mo	Cu	Sn	Cr
Óxido ferro vermelho	-	<LOD	<LOD	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.15 ± 0.10	0.13 ± 0.10	1.04 ± 1.66	2.47 ± 0.88	13.0 ± 8.9	4.41 ± 4.51	32.5 ± 10.8
Óxido ferro Amarelo	-	0.00 ± 0.00	<LOD	<LOD	0.00 ± 0.00	<LOD	0.17 ± 0.16	0.41 ± 0.07	2.87 ± 1.87	12.4 ± 7.1	2.47 ± 1.04	26.2 ± 12.0
Óxido ferro preto	-	<LOD	<LOD	0.00 ± 0.00	<LOD	0.05 ± 0.00	0.17 ± 0.00	2.00 ± 3.06	0.82 ± 0.00	5.6 ± 0.02	0.78 ± 0.00	7.94 ± 0.09
Talco	<LOD	0.00 ± 0.00	0.01 ± 0.03	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	2.47 ± 1.58	0.01 ± 0.02	6.88 ± 11.96	0.35 ± 0.72	0.10 ± 0.21	0.24 ± 0.16	9.86 ± 9.51
Dióxido de Titânio	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.02 ± 0.05	0.06 ± 0.05	0.01 ± 0.01	0.05 ± 0.01	0.01 ± 0.02	14.8 ± 32.7	0.40 ± 0.25	0.17 ± 0.27	0.25 ± 0.14	0.92 ± 0.25
Dióxido de Silicose	<LOD	0.00 ± 0.00	0.01 ± 0.02	0.04 ± 0.01	0.00 ± 0.00	<LOD	0.03 ± 0.01	0.86 ± 0.80	0.13 ± 0.09	0.05 ± 0.05	<LOD	1.82 ± 0.97
Fosfatos de Cálcio	0.01 ± 0.01	0.00 ± 0.00	0.01 ± 0.02	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.39 ± 0.41	0.10 ± 0.05	2.11 ± 1.76	2.60 ± 1.06	0.15 ± 0.15	0.01 ± 0.01	5.11 ± 5.99
Carragenina	-	<LOD	<LOD	0.01 ± 0.01	<LOD	0.11 ± 0.03	0.01 ± 0.00	1.73 ± 0.57	0.05 ± 0.02	0.33 ± 0.13	0.01 ± 0.01	0.31 ± 0.14
Carbonato de Cálcio	-	0.00 ± 0.00	0.02 ± 0.04	0.01 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.16 ± 0.04	0.01 ± 0.01	19.9 ± 22.7	0.01 ± 0.05	0.36 ± 0.13	0.00 ± 0.00	3.64 ± 0.50
Alginato de sódio	<LOD	0.00 ± 0.00	<LOD	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.10 ± 0.14	0.02 ± 0.02	59.4 ± 70.3	0.21 ± 0.15	0.36 ± 0.90	0.03 ± 0.05	0.83 ± 0.45
Elastômero de Silicose	<LOD	0.00 ± 0.00	<LOD	0.00 ± 0.00	3.75 ± 3.76	<LOD	0.00 ± 0.00	0.13 ± 0.03	<LOD	<LOD	<LOD	0.11 ± 0.06
Simeticona	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	0.04 ± 0.03	0.02 ± 0.00	0.01 ± 0.01	0.09 ± 0.00	0.19 ± 0.02
Emulsão de simeticona	<LOD	<LOD	<LOD	0.00 ± 0.00	<LOD	<LOD	<LOD	0.04 ± 0.01	0.26 ± 0.05	0.05 ± 0.01	0.09 ± 0.04	2.21 ± 0.42
Dimeticona	<LOD	<LOD	<LOD	0.00 ± 0.00	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	0.03 ± 0.08	0.03 ± 0.04
Silicose em gel	<LOD	<LOD	<LOD	0.00 ± 0.00	6.39 ± 0.14	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	0.02 ± 0.02	0.01 ± 0.01
Dimetil polissiloxano	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	<LOD	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	<LOD	0.01 ± 0.02	0.00 ± 0.00	<LOD	<LOD	0.09 ± 0.16	<LOD
Povidona	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	<LOD	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	<LOD	0.00 ± 0.00	0.03 ± 0.06	0.01 ± 0.02	0.00 ± 0.01	0.01 ± 0.03	0.01 ± 0.01
Etilcelulose	<LOD	0.00 ± 0.00	<LOD	0.00 ± 0.00	<LOD	0.01 ± 0.01	<LOD	0.53 ± 0.28	<LOD	0.24 ± 0.06	<LOD	0.08 ± 0.04
Carboximetilcelulose	<LOD	0.00 ± 0.00	<LOD	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.06 ± 0.15	0.00 ± 0.00	1.16 ± 0.91	0.04 ± 0.05	0.03 ± 0.04	0.05 ± 0.08	0.20 ± 0.09

Tabela 2-8 - Concentrações, em mg.kg⁻¹, de impurezas elementares (Rh, Ru, Se, Ag, Pt, Li, Sb, Ba, Mo, Cu, Sn e Cr) em excipientes (Adaptado de [3]).(Continuação)

Nome	Rh	Ru	Se	Ag	Pt	Li	Sb	Ba	Mo	Cu	Sn	Cr
Hidroxipropilcelulose	<LOD	<LOD	<LOD	0.00 ± 0.00	<LOD	0.00 ± 0.01	<LOD	0.14 ± 0.18	0.01 ± 0.02	0.05±0.07	0.08 ± 0.05	0.07 ± 0.09
Hipromelose	<LOD	0.00 ± 0.00	<LOD	0.00 ± 0.00	<LOD	0.01 ± 0.01	<LOD	0.19 ± 0.03	0.07 ± 0.06	0.02±0.02	0.15 ± 0.24	0.60 ± 0.29
Estearato de Zinco	0.00	0.01	0.14	0.08	<LOD	<LOD	<LOD	37.49	<LOD	<LOD	<LOD	0.02
Estearato de Magnésio	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	0.03	<LOD	0.11	<LOD	<LOD	<LOD	0.02
Hidróxido de Magnésio granular	<LOD	<LOD	<LOD	0.00	<LOD	0.00	0.11	0.08	2.60	1.08	0.05	0.02
Carbonato de Magnésio	<LOD	<LOD	<LOD	0.00	<LOD	<LOD	0.01	0.22	0.06	<LOD	<LOD	0.94
Corante <i>Blue</i> # 1	<LOD	<LOD	<LOD	0.00	<LOD	0.07	0.00	0.10	1.10	0.49	<LOD	0.61
Corante <i>Red</i> # 27 Al. Lake	<LOD	0.00	<LOD	<LOD	<LOD	0.03	0.01	11.65	0.41	5.45	0.28	2.38
Imidurea	<LOD	0.00	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	0.01	<LOD	<LOD	<LOD	0.03
N-Metil-2-pirolidona	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
2.5-Dioxo-4-imidazolidinil	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	0.00	<LOD	0.06	0.03	<LOD
Tetracaina	-	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	0.14 ± 0.24	<LOD	<LOD	<LOD	0.03 ± 0.01
Citrato de Orfenadrina	-	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	0.15 ± 0.26	<LOD	<LOD	<LOD	0.03 ± 0.03
Procainamida	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	0.02 ± 0.00
Benzonatato	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	0.00 ± 0.00	<LOD	<LOD	0.00 ± 0.00	<LOD	<LOD	<LOD	0.01 ± 0.02
Meglumina de Flunixinina	<LOD	<LOD	<LOD	0.00	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	0.14	<LOD	<LOD	0.52
Subsalicilato de bismuto	<LOD	<LOD	<LOD	0.62	<LOD	0.04	0.00	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	0.10
Ferro carbonílico	<LOD	<LOD	<LOD	0.00	<LOD	0.04	<LOD	0.04	37.58	<LOD	<LOD	9.13
Bemotrizinol	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	0.01	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	0.00

▪ Proporção na Formulação do Produto final

A proporção que uma substância ocupa na composição de um determinado produto, pode ser determinante para o produto ter excesso de I.E. Como já foi referido, substâncias de origem mineral e/ou de processos catalisados apresentam um maior risco de inclusão que as restantes. Dito isto, os compostos que apresentam maior risco são os óxidos metálicos, normalmente utilizados, como pigmentos ou opacificantes [40]. É normal, encontrar estes no revestimento de produtos sólidos e em produtos pastosos até 5% (p/p) da sua composição [41].

Exemplo 1

O excipiente, óxido de ferro vermelho, possui na sua composição (em mg. kg⁻¹ ↔ µg.g⁻¹) 436 ± 48 de V, 38.6 ± 15.5 de Co e 96 ± 13.1 de Ni. Considerando as concentrações limite para estes elementos, presentes na **Tabela 2-9**, foi calculada a proporção do excipiente que resulta em excesso destes elementos no produto final para as D.D.M. de 0.5, 1 e 1.5 g.dia⁻¹. Considerando que não existe mais nenhuma de contaminação destes elementos além desta.

Tabela 2-9 – Exemplo 1: Concentrações limite para o V, Co e Ni para D.D.M. de 0.5, 1, 1.5 g.dia⁻¹.

Concentração Limite (µg.g ⁻¹)									
Via de administração	Oral			Parenteral			Inalatória		
DDM (g.dia ⁻¹)	0.5	1	1.5	0.5	1	1.5	0.5	1	1.5
Co	30	15	10	3	1,5	1	1,8	0,9	0,6
V	60	30	20	6	3	2	0,6	0,3	0,2
Ni	120	60	40	12	6	4	3	1,5	1

A proporção máxima (%) de uma substância que um produto pode ter antes de ultrapassar as concentrações limite é dada pela **equação 2-4**. Os valores obtidos são os seguintes, podem ser consultados na **Tabela 2-10**.

$$\%_{\text{Máxima}} = \frac{\text{Concentração limite da I.E}}{\text{Concentração da I.E no excipiente}} \times 100$$

Equação 2-4

Tabela 2-10 – Exemplo 1: Proporções possíveis (p/p) %

Via de administração		Oral			Parenteral			Inalatória		
DDM (g.dia ⁻¹)		0.5	1	1.5	0.5	1	1.5	0.5	1	1.5
Co	$C_{X-\sigma} = 23.1 \mu\text{g.g}^{-1}$	129.87	64.94	43.29	12.98	6.49	4.33	7.79	3.89	2.59
	$C_X = 38.6 \mu\text{g.g}^{-1}$	77.72	38.86	25.91	7.77	3.88	2.59	4.66	2.33	1.55
	$C_{X+\sigma} = 54.1 \mu\text{g.g}^{-1}$	55.45	27.72	18.48	5.54	2.77	1.84	3.33	1.66	1.11
V	$C_{X-\sigma} = 388 \mu\text{g.g}^{-1}$	15.46	7.73	5.15	1.55	0.77	0.07	0.15	0.07	0.05
	$C_X = 436 \mu\text{g.g}^{-1}$	13.76	6.88	4.58	1.37	0.68	0.46	0.14	0.07	0.05
	$C_{X+\sigma} = 484 \mu\text{g.g}^{-1}$	12.39	6.19	4.13	1.24	0.62	0.41	0.12	0.06	0.04
Ni	$C_{X-\sigma} = 82.9 \mu\text{g.g}^{-1}$	144.75	72.37	48.25	14.47	7.23	4.82	3.62	1.81	1.21
	$C_X = 96 \mu\text{g.g}^{-1}$	125	62.5	41.66	12.5	6.25	4.16	3.13	1.56	1.04
	$C_{X+\sigma} = 109.1 \mu\text{g.g}^{-1}$	109.99	54.99	36.66	10.99	5.49	3.66	2.75	1.37	0.92

Do **Exemplo 1**, podemos constatar que dos três elementos em estudo, o Vanádio (V) é o que restringe mais a % (p/p) desta substância na composição do produto. Este tipo de substância, só é normalmente utilizada em produtos de via de administração tópica e oral. Não é usual o seu uso em produtos inalatórios e parenterais. Quando a D.D.M. é de 0.5, 1 e 1.5 g.dia⁻¹ o uso do óxido vermelho de ferro está restrito a um máximo de 12.39, 6.19 e 4.13 % (p/p), respetivamente [42].

Na prática, é incomum encontrar quantidades de óxido de ferro vermelho iguais às do **Exemplo 1**, tipicamente encontram-se <2% (p/p) do produto final. Apesar do risco atribuído inicialmente a óxidos metálicos, pode ser mais relevante avaliar a composição de outras substâncias com proporções acima de 20% da composição, especialmente, quando utilizadas como diluentes e para o enchimento de formas farmacêuticas [41].

Independentemente da origem, compostos com proporções elevadas no produto final devem ser meticolosamente avaliadas. No entanto, é verdade que substâncias de origem vegetal, animal e sintetizadas apresentam um risco mais reduzido em comparação a substância de origem mineral ou sinteticamente catalisadas. Substâncias dessas origens, com uma proporção reduzida, possuem um risco associado extremamente reduzido de colocar o produto fora de especificação [41].

▪ Variedade de Matérias-Primas

Produtos com um maior número de matérias-primas, podem ter um risco superior, devido à possível falta de informação relativa à composição ou modo de produção das substâncias. De modo, a realizar

uma avaliação de risco apropriada, é essencial haver informação que permita aferir se existem ou não I.E.. Abaixo encontram-se os vários documentos que podem fornecer essa informação:

- Certificado de conformidade com a Farmacopeia Europeia (**CEP**);
- Dossier da Matéria- Prima na forma de **DMF**, do inglês *Drug Master File* e **ASMF**, do inglês *Active Substance Master File* contém informação completa sobre a substância;
- Declaração **TSE BSE** fornece informação sobre a origem do produto;
- Declaração de catalisadores e reagentes metálicos;
- Certificado de GMP's;
- Declaração e/ou relatório e/ou CoA relativo a Impurezas elementares;
- Folha de especificação
- Certificado de "Alimentariedade " (para Acondicionamento primário)
- Certificado de concentração de metais pesados (para Acondicionamento primário)
- Declaração de Requisitos Específicos de Fabrico e Composição dos Materiais (para Acondicionamento primário)

A existência ou não de informação pode ser um parâmetro a considerar na avaliação de risco.

▪ **Dose diária Máxima**

Como já foi referido anteriormente, a concentração limite de uma I.E., é determinada com base no PDE para a via de administração e na D.D.M. do medicamento em questão. A relação entre a concentração de I.E. e a D.D.M. do produto é inversamente proporcional, ou seja, quanto maior for a D.D.M. menor será a concentração limite da I.E. [5].

▪ **Via de Administração**

Nas **Tabelas 2-2 e 2-3**, é possível observar que os PDE's estabelecidos para a via de administração inalatória são muito inferiores às restantes. Produtos administrados por inalação têm como foco a via respiratória, normalmente requerem doses reduzidas e o tempo de absorção do produto é relativamente curto, como tal, os efeitos adversos são rapidamente observáveis. Estes efeitos podem debilitar bastante a qualidade de vida do consumidor e levar à morte num curto espaço de tempo [44]. Os produtos administrados pela via parenteral causam efeitos sistémicos prolongados no consumidor. Estes possuem um curto tempo de absorção (de segundos a minutos), porém as doses administradas são superiores à via inalatória [44]. Por fim, temos os produtos de via oral utilizados normalmente para causar efeitos sistémicos breves. Estes detêm uma absorção mais demorada e problemática e as doses diárias máximas são usualmente superiores às restantes vias de administração [44]. Dito isto, outro fator a considerar, é o fato de certos elementos serem inertes para determinadas vias de administração. Um exemplo prático, é o mercurio, este é inerte no trato gastrointestinal e pouco absorvido a nível cutâneo, no entanto, quando inalado ou injetado pode ter efeitos desastrosos para o consumidor [45].

▪ Solventes

Maioria dos solventes utilizados na produção de API e excipientes, possuem um risco de inclusão de I.E. muito reduzido, no produto farmacêutico. Visto que, atualmente, os resíduos de solventes são controlados utilizando os princípios descritos na diretriz ICH Q3C [41]. Com base no PDE, os solventes são divididos em classe 1, 2 e 3. Os solventes de classe 3 são os que possuem maior PDE, como tal, podem-se encontrar no produto em maiores concentrações ($\leq 5000\text{ppm}$) [46].

Existem alguns solventes obtidos de processos catalisados, como por exemplo, o ácido acético. Atualmente, o maior produtor mundial de ácido acético, a *BP Chemicals*, utiliza o processo *Cativa* catalisado pelo complexo de irídio (Ir). Entre as etapas do processo, existem várias etapas de purificação através da destilação e permuta iônica para recuperar o catalisador, visto que, este é uma matéria-prima de preço acrescido [47].

Considerando que é utilizado ácido acético na produção de um determinado produto e que 1% (p/p) é impurezas do catalisador no ácido acético (o que é excessivo), no máximo haveria 50 ppm de complexo de irídio no produto final. Visto que, esta concentração tem de ser corrigida para ter em conta a proporção do solvente na composição do produto final, o valor obtido seria inferior aos 50 ppm e muito inferior aos limites estabelecidos por ICH Q3D.

Acondicionamento Primário e Equipamento

Por definição, o acondicionamento primário, é um recipiente ou qualquer outra forma de acondicionamento que esteja em contacto direto com o medicamento [16]. Tanto o acondicionamento primário (A.P) como o equipamento, podem ser fontes de impurezas elementares devido aos fenómenos de extração e/ou lixiviação que podem ocorrer durante o armazenamento e a produção, respetivamente. No geral, o cumprimento das GMP relativas ao equipamento, que incluem a avaliação da compatibilidade e a qualificação do equipamento, são suficientes para assegurar que quantidades significativas de I.E. não migram para o produto [41].

Os fenómenos de extração e/ou lixiviação são favorecidos por vários fatores, entre outros, os seguintes são os mais relevantes:

▪ pH , Temperatura e Conteúdo Iónico

A solubilidade das I.E. no produto depende de vários fatores, entre os quais, a temperatura, o pH do produto e o conteúdo iónico. A diminuição ou aumento da temperatura e/ou pH e/ou concentração de um determinado ião poderá favorecer a solubilidade e mobilização das impurezas no produto (segundo o Princípio de *Le Chatelier*) [48].

▪ Validade do produto ou Duração do processo

O prazo de validade de um medicamento é o período durante o qual as características físicas e químicas, microbiológicas, galénicas, terapêuticas e toxicológicas não se alteram ou as eventuais modificações se encontram dentro de limites aceitáveis e bem definidos [49]. É facilmente apurado que produtos com maior validade, possuem uma probabilidade de conter I.E. mais elevada, provenientes de fenómenos anteriormente referidos.

Como é possível deduzir, quanto maior for o tempo de contacto da mistura e/ou produto com o equipamento, maior será a probabilidade de inclusão de I.E.. Visto que, existem operações unitárias que podem demorar desde horas a dias, pode ser relevante avaliar este parâmetro nos testes de extração e/ou lixiviáveis.

▪ Interação da forma farmacêutica com o A.P.

O risco da interação das formas farmacêuticas, estado final que as substâncias ativas ou excipientes apresentam depois de submetidas às operações farmacêuticas necessárias, a fim de facilitar a sua administração e obter o maior efeito terapêutico desejado, [16] com o A.P., é descrito no capítulo <1664> da USP. Na **Tabela 2-11**, é possível observar o constatado.

Tabela 2-11 - Risco associado da Probabilidade de interação da forma farmacêutica com o Acondicionamento Primário e o Grau de severidade da via de administração (Adaptado de [50]).

Grau de Severidade \ Probabilidade de Interação			
	Alta	Média	Baixa
Muito alta	Aerossóis e sprays inalatórios	Soluções e suspensões injetáveis Soluções inalatórias	Pós estéreis e para injeção; Pós inalatórios.
Alta	Pastosos transdérmicos	Soluções e suspensões oftálmicas; Aerossóis nasais e sprays	-
Baixa	Soluções e suspensões tópicas; Aerossóis tópicos e bucais; Soluções e suspensões orais.	-	Comprimidos orais e cápsulas (duras e moles); Pós Tópicos e Oraís.

- **Hidrofilidade e Hidrofobicidade**

Os conceitos hidrofilidade e hidrofobicidade descrevem, respetivamente, materiais com afinidade com a água, maximizando o seu contacto e materiais que repelem água, originando a formação de gotas de água à sua superfície [51]. Os produtos farmacêuticos líquidos possuem uma % (p/p) alta de água na sua composição, como tal, não é aconselhável que o material do acondicionamento ou o equipamento seja hidrofílico, uma vez que, aumenta a interação do material com a forma farmacêutica.

- **Razão entre a Área de contacto Superficial e a Massa total da mistura (kg)**

Quanto maior for a área de contacto do equipamento, maior será a probabilidade de inclusão de I.E. e em maior quantidade. Daí ser importante verificar a relação entre a área de contacto com o tamanho do lote (kg), atribuindo maior risco entre dois lotes com a mesma área, àquele que tem uma massa total inferior. No caso do lote maior, a quantidade de I.E. que poderá ser introduzida é mais diluída, como tal, a sua concentração no produto final será menor que no lote menor.

- **Tipo de Operação**

Teasdale *et al.* (2015), refletiu que os vários tipos de operações unitárias, normalmente, praticadas na Indústria Farmacêutica, podem contribuir com I.E.. Desta publicação, pode-se apurar que operações unitárias, em que o equipamento interaja mais com o produto, como processos de redução de partículas, granulação e encapsulação devem ser considerados, no caso de produtos sólidos. Na produção de líquidos e semi-sólidos é mais relevante ter em conta as condições operatórias [41]. Na **Tabela 2-12 e 2-13** é possível observar a informação recolhida.

Tabela 2-12 – Exigências das diferentes operações unitárias (Adaptado de [41]).

Operação unitária	Energia Cinética	Condições exageradas	Medidas recomendadas	Observações
Granulação e Mistura	Baixa	Seca= Não	N.A	Velocidade de rotação e/ou de translação baixa.
	Alta (cisalhamento)	Húmida = Sim	Inspeção visual periódica para verificar corrosão ou abrasão.	Apesar da probabilidade de contribuir com I.E aumentar com a velocidade do cisalhamento. O risco continua a ser baixo.
Compressão	Alta	N.A		O desgaste normal do equipamento, é improvável de contribuir com quantidades de I.E significativas

Tabela 2-13 - Exigências das diferentes operações unitárias (Adaptado de [41]). (Continuação)

Operação unitária	Energia Cinética	Condições exageradas	Medidas recomendadas	Observações
Encapsulação	Alta	N.A		-
Enchimento e Liofilização	Baixa	Específica ao produto	Inspeção visual periódica para verificar corrosão ou abrasão.	É improvável que a corrosão resultante tenha valores significativos.
Revestimento	Baixa	Sim, condições pouco severas	Inspeção visual, manutenção e limpeza.	-
Redução do Tamanho da partícula	Alta	Sim, condições muito severas	Apesar da implementação de ICH Q3D não existe necessidade de aplicar outras medidas além das estabelecidas.	Apesar de a possibilidade de transferência de I.E ser relevante devido à abrasão do equipamento, o risco de ultrapassar os limites de ICH Q3D é extremamente baixo

▪ Tipo de material

O tipo de material selecionado para o acondicionamento primário, não deve causar efeitos adversos no produto, efeitos que alterem as propriedades ou afetem a capacidade protetiva do material. Desta forma, o material não deve reagir, absorver ou lixiviar substâncias para o produto [52]. O material utilizado na construção do equipamento não deve reagir com o produto, lixiviar ou absorver substâncias, numa extensão que afete a qualidade do produto final [53]. Em seguida, estão os tipos de materiais mais utilizados na Indústria Farmacêutica.

Vidro

Tal como descrito no capítulo (3.2.1) da Farmacopeia Europeia, dependendo do produto final a acondicionar, diferentes exigências são necessárias para os recipientes de vidro. Com base na sua resistência hidrolítica, expressa pela resistência que o material tem em libertar substâncias solúveis minerais para a água sob condições definidas, os recipientes podem ser classificados [54]:

- **Tipo I:** Recipientes de vidro neutro, é um tipo de vidro borossilicato que contém quantidades significativas de óxido de bório, alumínio, metais alcalinos e alcalino-terrosos. Devido à sua composição possui uma grande resistência hidrolítica e térmica [54].
- **Tipo II:** recipientes de vidro de *soda-lime-silica*, contém na sua composição óxidos metálicos alcalinos (óxido de sódio) e alcalino-terrosos (óxido de cálcio), devido à sua composição possuem uma resistência hidrolítica moderada. No entanto esta resistência, pode ser aumentada através de tratamentos na superfície interior dos recipientes [54].
- **Tipo III:** Recipientes de Tipo II sem tratamento das superfícies interiores [54].

Os recipientes podem ser transparentes (sem pigmento) ou colorados utilizando para isso óxidos metálicos [54]. Em recipientes de Tipo I *amber*, são utilizados como agentes de coloração, manganês e óxido de ferro, que representam, respetivamente, 5-7% e 1-1.25% da composição. Recipientes transparentes de Tipo I possuem, tipicamente, <0,05% de óxido de ferro na composição [55].

É comum encontrar óxidos de arsênio (III) na constituição de recipientes de vidro, especialmente nos com maior transparência, visto que, são adicionados no processo de fabrico como um agente de refinação para melhorar a transparência do produto [56]. É usual encontrar níveis de óxido de arsênio até 0,5% da composição de recipientes de Tipo I. É possível ainda encontrar, trióxido de antimônio, como agente de opacidade [55].

Polímeros

Na indústria Polimérica, é comum o uso de catalisadores organometálicos ou compostos inorgânicos, como catalisadores Ziegler-Natta, compostos de crômio (Cr) muito utilizados na produção de olefinas e compostos de antimônio utilizados na produção de Polietileno Tereftalato (PET). Metais como Pd, Pt, Sn e Cr são amplamente utilizados, especialmente o Cr no revestimento de moldes e superfícies [55]. Na produção de PET são tipicamente utilizados como aditivos e/ou catalisadores, trióxido e triacetato de antimônio ou óxido de germânio, atingindo até 0,035 % da composição da mistura. Compostos de Cobalto (Co), como, acetato de cobalto são adicionados como catalisadores, com vista, a aumentar a velocidade do processo ou a clareza do produto. É usual adicionar bromo ao processo, de modo, a diminuir potenciais incêndios [55].

Os catalisadores Ziegler-Natta são compostos por complexos formados pela interação de metais alcalinos, pertencentes aos grupos I-III com os haletos de metais de transição, dos grupos IV-VII. Na produção de Polietileno (PE) e Polipropileno (PP) é comum a utilização destes, como também, a utilização de catalisadores, como por exemplo, óxidos de Cr, Mo, Co e Ni suportados em sílica, titânio, zircônio ou carbono ativado. No fabrico de PP o uso de compostos inorgânicos é restrito a estearatos metálicos, utilizados como lubrificantes [55].

Na produção de Polistireno (PS), Polimetil-metacrilado (PMMA) e Policloreto de Vinil (PVC) não são utilizadas substâncias metálicas para auxiliar a polimerização, mas podem conter resíduos de Al, Mg e Zn [55].

No processo de fabrico de polietileno de baixa densidade (LDPE, do inglês *Low Density Polyethylene*) não são utilizados, usualmente, catalisados metálicos. A reação de polimerização radical é conseguida a pressões altas (1000-3000 atm) e temperaturas moderadas (420-570 K). No entanto, a produção de Polietileno de alta densidade (HDPE, do inglês *High Density Polyethylene*) é conseguida a pressões baixas (10-80 atm) e temperaturas moderadas (350-420 K), utilizando catalisadores do tipo Ziegler-Natta ou compostos orgânicos como o catalisador Phillips (Cr suportado em sílica) [57].

Cada vez mais, é possível observar o uso de tubagens construídas com materiais poliméricos, em particular tubagens de silicone. Estas são utilizadas, frequentemente, em bombas peristálticas e em operações de enchimento. O seu uso tem aumentado devido ao custo reduzido e simplicidade, especialmente, em aplicações de curto prazo [58].

O silicone é um polímero que é termicamente e quimicamente estável na presença de radiação ultravioleta, permitindo assim uma esterilização fácil. Estes polímeros têm um comportamento hidrofóbico, na ausência de surfactantes, bases e ácidos fortes. As reações entre a tubagem de silicone

e a mistura farmacêutica não são favorecidas. As I.E., que podem ser incluídas no produto através de fenómenos de extração e/ou lixiviação são as presentes na **Tabela 2-14**. [58]

Tabela 2-14 – Concentrações de I.E utilizando água como agente extrativo (Adaptado de [59]).

Elementos	Concentração dos elementos extraída (µg elemento por ml de solução de extração)							
	Tubos de Silicone						Tubos de Santoprene ¹	
	1	2	3	4	5	6	7	8
Mo	0.000	0.990	<LQD	<LQD	<LQD	<LQD	<LQD	0.043
Ba	<LQD	<LQD	0.050	<LQD	<LQD	<LQD	0.013	<LQD
Sn	<LQD	0.742	<LQD	<LQD	<LQD	<LQD	<LQD	<LQD
Cu	<LQD	0.000	0.053	<LQD	<LQD	0.020	<LQD	<LQD
Sb	0.000	0.640	<LQD	<LQD	0.280	0.098	0.000	<LQD
Li	<LQD	0.606	<LQD	0.000	0.000	<LQD	<LQD	0.040
Ag	<LQD	0.591	<LQD	<LQD	<LQD	<LQD	<LQD	0.038
Ni	<LQD	0.552	<LQD	<LQD	<LQD	0.024	<LQD	0.037

LQD do inglês *Lowest Quantity Determinable*) é a menor quantidade detectável;

¹ Santoprene é um termoplástico vulcanizado [60].

Relativamente à acumulação de lixiviáveis, Jenke *et al* (2006) concluíram que as quantidades obtidas para todos os meios de extração são muito reduzidas, tipicamente abaixo de 0.05 µg.cm⁻² de área de superfície extraída, à exceção do elemento Zinco (Zn) nos tubos de Santoprene [59].

Elastómeros

Os elastómeros mais utilizados na indústria Farmacêutica são os vedantes de borracha, tal como descrito no capítulo (3.2.9) da Farmacopeia Europeia, estes são produzidos a partir de vulcanização e com base na sua composição são classificados entre Tipo I e II [61]. A vulcanização é um processo químico, que passa por aquecer a borracha com enxofre, melhorando as propriedades físicas da borracha natural ou sintética, conferindo maior força de tensão, elasticidade e resistência para abrasão e/ou dilatação. Atualmente o processo dá-se a temperaturas entre os 140-180 °C e são adicionados ao processo, além do enxofre e agentes de aceleração, *carbon black* e óxido de zinco para conferir elasticidade e antioxidantes para retardar a deterioração. Certas borrachas sintéticas, invés de serem vulcanizadas com enxofre, recebem um tratamento com óxidos metálicos e peróxidos orgânicos [62]. As rolhas de borracha mais utilizadas são as de clorobutil e Bromobutil. As rolhas de clorobutil, podem conter, aproximadamente, 30% de argila calcinada e silicato de alumínio como um agente de reforço [55].

Alumínio

As folhas de alumínio são muito utilizadas no acondicionamento de formas farmacêuticas sólidas devido à sua compatibilidade com produtos químicos e farmacêuticos, resistência à corrosão e impermeabilidade.

É comum que na folha de alumínio sejam impressos dados relativos ao produto. As tintas, pigmentos ou corantes utilizados podiam ser considerados uma fonte de I.E., mas visto que as folhas são impermeáveis desde espessuras de 25 µm, podemos desprezar esta hipótese [63].

Impurezas elementares pertencentes à classe 1 (As, Hg, Cd e Pb), podem aparecer em ligas de alumínio. O arsénio é usado na forma AsAl como um semiconductor. O Cd pode atingir 0.3% da composição de ligas de alumínio-cobre, de modo a acelerar o endurecimento, aumentar a rigidez e a resistência à corrosão. O Pb, normalmente só aparece como um vestígio, mas quando é adicionado intencionalmente, é para facilitar o manuseamento das ligas. Tipicamente, o Hg não é utilizado em ligas de alumínio porque aumenta a taxa de corrosão. Antimónio está presente entre 0.01 a 0.1 ppm em alumínio comercial. Algumas ligas possuem entre 4 a 6 % deste elemento. Este também é utilizado, invés de Bi, com o objetivo de reduzir a formação de falhas e/ou rachas nas ligas de alumínio-magnésio. O Cr está presente entre 5 a 50 ppm em alumínio comercial de pureza acrescida. Este elemento pode ser adicionado até 0.35% da composição das ligas, tendo grande importância na resistência eléctrica do produto. Como também, para controlar a estrutura dos grânulos, de modo a prevenir o crescimento de grãos em ligas de alumínio-magnésio e a recristalização nas ligas de alumínio magnésio-silicone e alumínio-magnésio-zinco. O cobre está presente em ligas de alumínio-cobre, entre 2 a 10%. Por fim, o Lítio pode aparecer como impureza até 5 ppm, contribuindo para a descoloração (corrosão azul) da folha de alumínio, sob condições húmidas [64].

Ligas Metálicas

Tipicamente, as ligas metálicas mais utilizadas na Indústria Farmacêutica, são as de Aço inoxidável 304, 316 e 316 L. As ligas 316 e 316 L possuem na sua composição uma maior concentração de Níquel e Molibdénio, o que lhes confere uma resistência à corrosão superior que a liga 304. A liga 316 L é uma versão modificada de 316, com menor teor em carbono, minimizando assim, a precipitação de carbeto durante a soldagem [65]. Na **Tabela 2-15** é possível observar a composição típica de uma liga 316L.

Tabela 2-15 – Composição típica de uma liga de Aço Inoxidável 316 L. Retirado de [66].

Elemento	C	Si	Mn	P	S	Cr	Ni	Mo	N
% (p/p)	0.03	1.00	2.00	0.045	0.03	[16.00 – 18.00]	[10.00 – 14.00]	[2.00 – 3.00]	0.1

A corrosão do material pode levar à deposição de óxidos metálicos de I.E. durante a produção. Tal como se pode observar nas **Tabelas 2-16, 2-17 e 2-18**, quanto maior for a Temperatura, o tempo de contacto e a acidez da solução, maior será a taxa de corrosão do material. A inclusão de I.E., por corrosão, pode ser prevenida pelo cumprimento das boas práticas de fabrico.

Tabela 2-16- Efeito do pH, Temperatura (25°C) e Tempo de contacto (290h) na taxa de corrosão em aço inoxidável 316L. Retirado de [67]

pH	Temperatura (°C)	Tempo de contacto (h)	Peso inicial (g)	ΔP (g)	Taxa de corrosão (mm/ano) ¹
1	25	290	0.5486	0.0071	0.295
3			0.3760	0.0002	0.0134
6.3			0.3625	0	0
7.4			0.2321	0	0

Tabela 2-17 - Efeito do pH, Temperatura (25°C) e Tempo de contacto (5040h) na taxa de corrosão em aço inoxidável 316L. Retirado de [67]

pH	Temperatura (°C)	Tempo de contacto (h)	Peso inicial (g)	ΔP (g)	Taxa de corrosão (mm/ano) ¹
1	25	5040	0.5486	0.1645	0.394
3			0.3760	0.0012	0.0464
6.3			0.3625	0.0002	0.00085
7.4			0.2321	0.0001	0.000429

Tabela 2-18 - Efeito do pH, Temperatura (37°C) e Tempo de contacto (290h) na taxa de corrosão em aço inoxidável 316L. Retirado de [67]

pH	Temperatura (°C)	Tempo de contacto (h)	Peso inicial (g)	ΔP (g)	Taxa de corrosão (mm/ano) ¹
6.3	37	290	0.3334	0.0003	0.0222
7.4			0.3163	0.0001	0.00620

¹mili-polegada por ano. A conversão em g.m⁻².dia é dada pela seguinte igualdade: 1mm.ano⁻¹=2.74 x Densidade do metal (g.cm⁻³) [68]

Em suma, na **Tabela 2-19** é possível observar os resultados dos ensaios de extração/lixiviação realizados a vários tipos de materiais de acondicionamento primário.

Consumíveis

Pode ser relevante o estudo de inclusão de I.E. para alguns consumíveis utilizados durante a produção de determinadas formas farmacêuticas. Na produção de líquidos e semi-sólidos, são usualmente utilizados filtros. Segundo a informação fornecida pelo fabricante, constatou-se que nenhum elemento descrito em ICH Q3D é adicionado intencionalmente durante a produção. Como também, nenhuma das

matérias-primas poliméricas utilizadas, contêm elementos de classe 1 e 2B, como ingredientes ou catalisadores. Porém, foi revelado que os filtros podem conter quantidades reduzidas de antimônio, provenientes de derivados de polietileno teraftálico [69]. Nos ensaios de extração realizados pelo fabricante, utilizando água como meio de extração, obteve-se uma concentração de $42 \mu\text{g.L}^{-1}$ [70].

Tabela 2-19 – Resultados de ensaios de extração/lixiviação a diversos materiais utilizados em acondicionamento primário (Adaptado de [55]). ¹Not reported; ²Not detected.

	Concentração em mg.kg ⁻¹																		
Tipo de Material	Ag	As	Au	Ba	Cd	Co	Cr	Cu	Hg	Ir	Mo	Os	Pb	Pd	Pt	Sb	Se	Tl	V
ABS	¹ NR	NR	NR	NR	NR	<0,01	<0,01	NR	NR	NR	NR	NR	0,76	NR	NR	<0,01	NR	NR	NR
Cartão	NR	NR	NR	NR	<0,01	NR	2,8	NR	<0,02	NR	NR	NR	0,38	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Cartão c/ filme de PE	NR	NR	NR	NR	25	NR	28	NR	0,06	NR	NR	NR	1,5	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Papel	NR	NR	NR	NR	<0,01-0,12	NR	0,25-0,50	NR	NR	NR	NR	NR	0,28-0,35	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Frasco de Tipo I	<0,1	0,3	<0,1	21	0,5	<0,1	0,2	0,1	<0,5	0,2	4,8	NR	1	1,6	0,5	0,5	0,10	<0,10	<0,10
Vidro incolor	2,4	<0,1	NR	380	NR	3,6	604	NR	NR	0,05	16	NR	NR	24	NR	1,5	1,5	NR	NR
PET	<0,19	<0,04-4	<0,004	0,26-31	0,02-3,5	0,5-59	<0,01-16	0,2-9,6	<0,02-1,3	<0,008	<0,93	<0,34	<0,01-9	<0,33	<1,1	25-230	<2,7	NR	<0,002
Frasco de PET incolor	<0,1	<0,04	<0,1	<0,77	ND ²	16,8	NR	<0,23	ND	<0,1	<0,1	<0,1	NR	<0,1	<0,1	117	<0,1	NR	<0,1
PE	NR	<0,001-1	NR	<0,1-2718	<0,01-118	0,003-0,009	0,008-18	0,05-119	<0,003-8	NR	NR	NR	<0,1-3,9	NR	NR	<0,003-6,2	NR	NR	0,002-0,44
LDPE	<0,005	<0,003-1,3	<0,002	0,92	0,26-0,38	<0,001	<0,001-1,5	<0,05-112	<0,06-0,88	<0,001	<0,11-0,36	<0,034	<0,01-1,28	<0,03	<0,12	<0,001-0,29	<0,2	<0,10	<0,002
HDPE	<0,012	<0,003-1,3	<0,001	<0,5-57,4	<0,01-113	<0,001-0,1	<0,01-219	<0,055-6,38	<0,02-0,88	<0,001	<0,12-0,36	<0,029	<0,01-1222	<0,032	<0,11	<0,004-44,1	<0,2	<0,10-0,24	NR
Mistura de PE/PP	NR	<1,3	NR	30	<0,38	NR	23,1	31	<0,88	NR	2,1	NR	160	NR	NR	<0,29	NR	<0,10	NR
Laminado de PE/PET	NR	<0,001	NR	NR	<0,001	NR	0,33	NR	NR	NR	NR	NR	0,53	NR	NR	1,8	NR	NR	NR
Polipropileno	<0,0	<0,001	<0,001-0,18	<0,001-0,41	<0,001-1,3	<0,001-0,01	<0,01-3,9	<0,11-0,2	<0,02-0,11	<0,001	<0,1	<0,069	<0,01-5,5	<0,056	<0,08	<0,001-0,01	<0,1-0,52	<0,1	<0,002-0,1
Poliestireno	<0,012	<0,005	<0,001	<0,17	0,02-1,3	<0,003-0,60	<0,01-3,9	<0,09-16	<0,013—0,03	<0,001	<0,13	<0,06	<0,01-3,9	<0,034	<0,3	<0,01-0,26	<0,25	NR	<0,001
PMMA	NR	NR	NR	NR	NR	<0,01	<0,01	NR	NR	NR	NR	NR	<0,01	NR	NR	<0,01	NR	NR	NR
Borracha de Bromobutil	<0,1	3	<0,1	3,6	<0,1	0,2	2,6	2,3	NR	<0,1	<0,1	NR	1,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	1,3
Borracha de Clorobutil	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
PVC	NR	NR	NR	NR	65-112	NR	<1-150	NR	NR	65-112	NR	NR	<5-157	NR	NR	NR	NR	NR	NR

Utilidades

▪ **Água Purificada e para preparações injetáveis**

A água, na indústria farmacêutica, tem variadas utilizações, podendo esta ser uma utilidade, um material de processo, um excipiente, ou os três [72]. Posto isto, é de grande importância verificar se estas cumprem todos os requisitos de qualidade impostos, incluindo o de impurezas elementares, para que não altere a qualidade do produto final. Antigamente, era utilizado o teste tradicional de metais pesados, com um limite de 0,1 ppm, nas monografias de águas farmacêuticas. Este foi, então removido em 1996, e substituído pela medição de condutividade [73].

Os requerimentos para água purificada e água para injetáveis, impostos pela USP, incluem o teste de TOC "Total Organic Carbon" e condutividade, mas testes específicos para metais pesados, não. A razão, deste acontecimento, é porque os metais pesados em solução aquosa existem em estado iônico, afetando a condutividade da solução, sendo desta forma possível, a sua deteção pelo teste de condutividade [74]. Este teste, no entanto, por si só, não dita a impossibilidade de falha no teste aos metais pesados, como descrito na USP. Ou seja, existe a possibilidade, de águas farmacêuticas passarem no teste de condutividade e o mesmo não acontecer no teste a impurezas elementares, dependendo do tipo de água e elemento [75]. Posto isto, Bevilacqua, A. e Soli, T., membros do comité de especialistas em análise química da USP, ao investigarem este problema, concluíram que, se a água bruta cumpra os requerimentos para água potável da USEPA, sejam utilizados métodos de purificação de água razoáveis e o processo de purificação não adicione metais pesados, o teste de condutividade irá de encontro aos requerimentos de impurezas elementares delineados pela USP [75].

Instalações

A contribuição de impurezas elementares de instalações farmacêuticas, pode considerar-se desprezável, caso estejam em conformidade com as GMP's. É conhecido, que em zonas com elevada poluição atmosférica se dê processos de bioacumulação dos elementos presentes no ar. Dito isto, a qualidade do ar pode ser um fator importante. Em instalações farmacêuticas a qualidade do ar é conseguida através dos sistemas de AVAC (aquecimento, ventilação e ar condicionado). O sistema de AVAC, para a existência de salas "limpas", requer um controlo rigoroso da temperatura, humidade relativa, contagem de partículas, padrão de fluxo de ar e pressão diferencial entre as várias salas do sistema de ar limpo. Para que isto seja possível é necessário, um aumento de fornecimento de ar, para a diluição de contaminantes para concentrações aceitáveis, filtragem com utilização de filtros de partículas de alta eficiência (HEPA), padrão de fluxo de ar eficaz e manutenção da pressurização positiva, criando um fluxo de ar no sentido desta para o espaço adjacente, reduzindo assim a possibilidade de contaminação [76].

2.4. Ensaios de Extração

A designação *lixiviáveis* é atribuída a todos os componentes presentes no material de acondicionamento, que a condições normais, conseguem migrar para o produto final [77]. Os *extraíveis* são todos os componentes que são libertados do material quando sujeitos a condições exageradas. É importante não confundir o conceito *extraíveis* com *lixiviáveis*, pois os *lixiviáveis* são um subconjunto de *extraíveis* ou derivados destes [50].

O primeiro passo a tomar, com vista a determinação de *lixiviáveis*, é a elaboração de um estudo de extração. Existem dois tipos de estudos de extração, extrações controladas (E.C.) e extrações de simulação do uso (E.S.). As extrações por simulação do uso são recomendadas quando, se espera uma quantidade substancial de *extraíveis* de um estudo de E.C., para um produto com uma dose diária máxima elevada (AET muito reduzido) [77].

As extrações controladas, também conhecidas como estudos de caracterização do material, são conseguidas pela exposição do material em estudo a diferentes técnicas de extração (Soxhlet, autoclave e refluxo, por exemplo), solventes e durações. O que se pretende é obter a combinação que seja o "pior cenário", produzindo assim, um número elevado de *extraíveis*. O resultado final desta abordagem é que todos os potenciais *lixiviáveis* sejam identificados. Com uma extração controlada é possível gerar um grande número de *extraíveis*, porém se não se utilizar um método analítico com sensibilidade suficiente, torna-se muito complicado identificar potenciais *lixiviáveis*. Como tal, um critério essencial na escolha do método analítico é a sensibilidade, de forma a que o limite de deteção (LOD do inglês *Limit of Detection*) seja igual ou menor ao Limite de avaliação analítica (AET, do inglês *Analytical Evaluation Threshold*) [77]. De forma a apurar quais são os *extraíveis* que mais provavelmente serão *lixiviáveis*, aplica-se a **equação 2-5**.

$$AET = \frac{SCT\left(\frac{\mu g}{dia}\right)}{n^{\circ} \text{ doses}/dia} \times \frac{n^{\circ} \text{ doses}/A.P.}{\text{Peso do A.P. (g)}} \times \text{factor de correção}$$

Equação 2-5

Todos os *extraíveis* presentes em quantidades superiores ao AET, devem ser considerados impurezas *lixiviáveis*. O limite de segurança (SCT, do inglês *Safety concern threshold*) é a quantidade aceitável, em microgramas por dia, que o *lixiviável* pode ter no produto farmacêutico [77]. A área de contacto superficial do A.P. pode ser utilizada em substituição do peso, no entanto, é necessário utilizar um fator de correção. Para *extraíveis* que existe confirmação da sua existência no material de acondicionamento primário, o fator toma o valor de 1, sendo que para os que se desconhece a sua presença no A.P., o valor é 0,5 [77].

2.5. Métodos Analíticos

Para a escolha de um método analítico para determinar impurezas elementares, deve-se ter em conta, o limite de detecção, a gama de trabalho, o tempo de análise, os efeitos das interferências, a qualidade dos dados, a facilidade de uso e o custo do equipamento e manutenção. De forma a obter dados exatos e fidedignos, é essencial utilizar métodos adequados para a preparação de amostras e o uso de materiais de referência internacionais para a calibração e controlo instrumental [78].

Existe uma grande variedade de técnicas espectrométricas (atómicas, nucleares e de massa), utilizadas para a determinação de I.E., tais como, a espectrometria de absorção atômica (**AAS**, do inglês *Atomic Absorption Spectrometry*), espectrometria de raios-X (**XRF**, do inglês *X-Ray Fluorescence*), Análise instrumental por ativação com neutrões (**INAA**, do inglês *Instrumental neutron activation analysis*) e Espectrometria de emissão ótica (**ICP-OES**, do inglês *Inductively Coupled Plasma optical emission spectrometry*) e massa (**ICP-MS**, do inglês *Inductively coupled plasma mass spectrometry*) acoplada a plasma indutivo. Porém, as técnicas mais utilizadas são ICP-OES, ICP-MS e AAS, mais especificamente, quando acoplada com chama (**F-AAS**, do inglês *Flame Atomic Absorption Spectrometry*) ou câmara de grafite (**GF-AAS**, do inglês *Graphite Furnace Atomic Absorption Spectrometry*) [78].

Na última década, têm-se observado uma tendência nas publicações científicas relativas à determinação deste tipo de impurezas, cada vez mais utilizam-se técnicas baseadas em plasma indutivo [79]. Isto deve-se à sua capacidade superior na análise multi-elementar simultânea, especialmente quando se compara com AAS, e pela publicação do capítulo <233> da USP, que proporcionou maior notoriedade pela recomendação das técnicas ICP [6]. Na **Tabela 2-20 e 2-21**, é possível observar, respetivamente, a comparação entre estas técnicas e os limites de detecção.

Tabela 2-20 – Comparação dos parâmetros para as técnicas mais utilizadas (Adaptado de [80]).

Parâmetros	ICP-MS	ICP-OES	F-AAS	GF-AAS
Limite de detecção	Excelente para a maioria dos elementos	Muito boa para a maioria dos elementos	Muito boa para alguns elementos	Excelente para alguns elementos
Duração da análise	Todos os elementos: 2-6 min	5 a 30 elementos por minuto	15 s por elemento	4 min por elemento
Gama linear de trabalho	10^5 a 10^8	10^5 a 10^8	10^3	10^2
Precisão				
Curta duração	1-3 %	0,3-1 %	0,1-1 %	1-5 %
Longa duração	<5 %	< 3 %	-	-
Isótopos	Sim	Não	Não	Não
Máxima concentração de sólidos dissolvidos	0,1-0,4	1-30	0,5-3	>30
Número de elementos	>75	>75	>68	>50
Quantidade de amostra	Baixa	Baixa	Muito alta	Muito Baixa
Análise semi-quantitativa	Sim	Sim	Não	Não
Análise de Isótopos	Sim	Não	Não	Não
Operação rotineira	Fácil	Fácil	Fácil	Fácil
Desenvolvimento do método	Habilidade necessária	Habilidade necessária	Fácil	Habilidade necessária
Operação sem supervisão	Sim	Sim	Não	Sim
Gás combustíveis	Não	Não	Sim	Não
Custo operacional	Alto	Alto	Baixo	Médio
Custo de aquisição	Muito alto	Alto	Baixo	Médio/Alto

Tabela 2-21 – Comparação dos limites de detecção ($\mu\text{g.L}^{-1}$) para as técnicas mais utilizadas. Adaptado de [80]

Elemento	ICP-MS	ICP-OES	F-AAS	GF-AAS
As	< 0,050	< 5	< 500	< 1
Ba	< 0,005	< 0,05	< 50	< 1,5
Cd	< 0,010	< 0,5	< 5	< 0,03
Co	< 0,005	< 1	< 10	< 0,5
Cr	< 0,005	< 1	< 10	< 0,15
Cu	< 0,010	< 1	< 5	< 0,5
Li	< 0,020	< 1	< 5	< 0,5
Ni	< 0,005	< 1	< 20	< 0,5
Pb	< 0,005	< 5	< 20	< 0,5
Se	< 0,10	< 5	< 1000	< 1
Tl	< 0,010	< 5	< 40	< 1,5

2.5.1. Espectrometria de Emissão Ótica acoplada de Plasma Indutivo (ICP-OES)

A espectrometria de emissão ótica acoplada de Plasma indutivo é uma técnica analítica para determinar a presença de elementos “metálicos”, desenvolvida por Fassel nos anos 60 [79]. Nesta, a amostra é submetida a temperaturas elevadas (de 5 000 a 10 000 °C), de modo a gerar excitação e provocar colisão e ionização suficientes sem que haja dissociação atômica. Com isto, os átomos ou iões encontram-se em estados de energia superiores (estados excitados), ao regressar a estados de menor energia (até ao estado fundamental) emitem radiação eletromagnética na forma de fotões. Em ICP-OES, a quantidade dos elementos presentes é determinada pela intensidade da luz emitida pelos átomos ou iões excitados no plasma, num comprimento de onda específico [81,82].

A diferença de energia (E) entre o estado de energia mais elevado e o mais reduzido, define o comprimento de onda (λ) da radiação envolvida nessa transição. Esta relação pode ser derivada pela equação de Planck (**Equação 2-6**).

$$E = h \times \nu$$

Equação 2-6

Onde, ν é a frequência da radiação e h a constante de Planck. Substituindo ν por $\frac{c}{\lambda}$, onde c é a velocidade da luz, obtemos a **equação 2-7**.

$$E = h \times \frac{c}{\lambda}$$

Equação 2-7

Através desta equação, apuramos que a diferença de energia e o comprimento de onda são inversamente proporcionais, isto é, com o aumento de energia, o comprimento de onda diminui e vice-

versa. Cada elemento tem o seu conjunto de estados de energia e comprimentos de onda de absorção e emissão característicos. Na **Figura 2-5**, é possível observar a sequência dos fenômenos de excitação, ionização e emissão. [81,82]

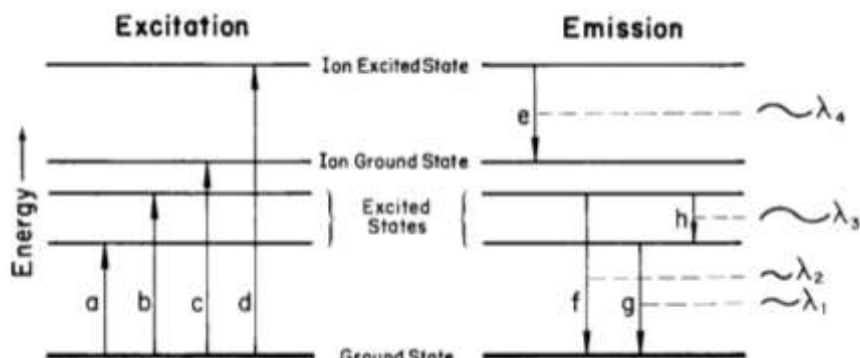


Figura 2-5 - Sequência dos fenômenos de excitação, ionização e emissão. Retirado de [81]

Formação do Plasma Induzido

O plasma é uma mistura gasosa parcialmente ionizada que pode atingir temperaturas muito elevadas, originando a energia responsável pela ionização das amostras. Normalmente, utiliza-se argônio, este ao ser ionizado liberta íons positivos e elétrons, conferindo propriedades condutoras de corrente elétrica. O argônio flui através da tocha pelos tubos de quartzo, sendo depois orientado pelo espaçador de teflon [81,82].

A tocha possui, usualmente, três entradas de argônio com diferentes propósitos. O fluxo de gás principal, com um caudal de 15 L.min⁻¹, fornece a maioria do argônio que compreende o plasma, sendo esta a entrada mais próxima do topo da tocha. Existe ainda, um fluxo de gás de baixo caudal que é utilizado para proteger as paredes da tocha, evitando que derreta. Dependendo do modelo da tocha, pode existir uma entrada própria para este feito, normalmente, abaixo da entrada de fluxo de gás principal, no caso da sua ausência flui pela mesma. O fluxo de gás auxiliar, com um caudal de 0,75 L.min⁻¹, permite controlar a posição do plasma na parte frontal da tocha. O fluxo de gás do nebulizador, com caudal variável, flui através de um injetor de teflon no interior da tocha, conduzindo o aerossol seco para o centro do plasma [81,82].

O plasma do tipo indutivo é conseguido quando uma radiofrequência (tipicamente 38 MHz) é aplicada à espiral de cobre, localizada em torno do topo da tocha, formando um campo eletromagnético. Em

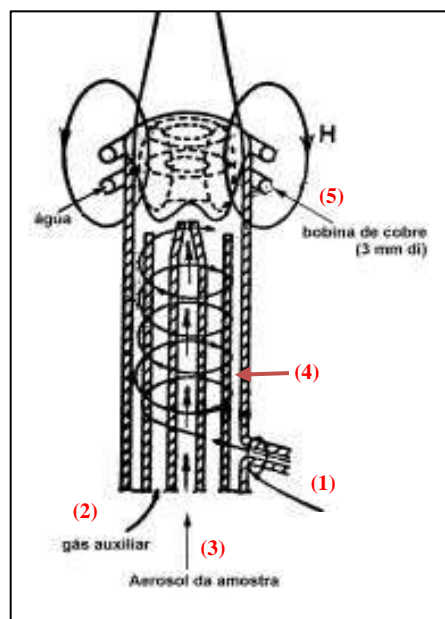


Figura 2-6 – Fluxo de gás principal (1), auxiliar (2), do nebulizador (3), tocha de quartzo (4), campo de radiofrequência (5). Retirado de [83].

seguida, dá-se a ignição do plasma através de uma descarga elétrica aplicada a um fio metálico que está em contacto com a tocha. Os eletrões formados aquando a ignição são acelerados e sob o efeito do campo formado, colidem com os átomos de argon, produzindo iões positivos de argon e eletrões. [81,82]

O plasma do tipo indutivo apresenta zonas distintas de temperatura que exibem propriedades químicas, físicas e de emissão muito dispares. A zona mais quente do plasma, a chamada “bola de fogo”, encontra-se a temperaturas próximas dos 10 000 °C. Sendo esta, a zona mais luminosa, caracterizada por um intenso espectro contínuo que impossibilita o seu uso para fins quantitativos. À medida, que nos afastamos do centro do plasma, menor será a intensidade da temperatura e da emissão de fundo. A medição para fins analíticos é feita na “cauda” do plasma, por possuir menor emissão de fundo [81,82].

Instrumentação para ICP-OES

Na **Figura 2-7**, é possível observar o esquema típico para um equipamento de ICP-OES. A amostra (2) homogénea líquida é bombeada (3) para o nebulizador (4) que transforma esta num “spray”. Em seguida, passa pela câmara (5) para formar um aerossol seco, as partículas de dimensões superiores a 10 µm de diâmetro são purgadas (6). Em seguida o aerossol e o argon (1) são introduzidos na tocha (7) [81,82].

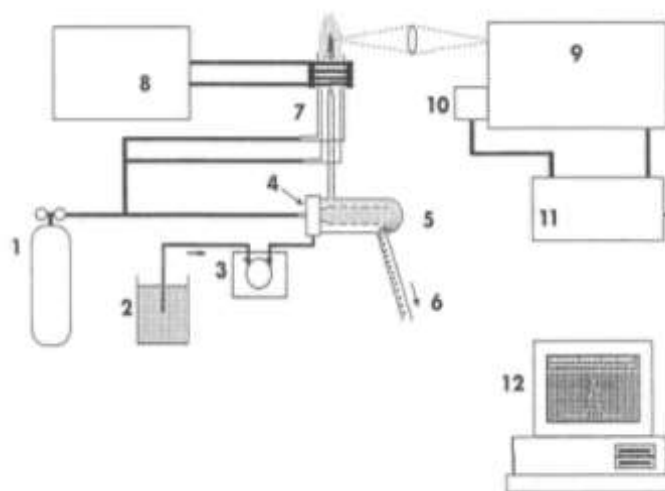


Figura 2-7 – Esquema do equipamento de espectrometria de emissão com plasma indutivo: (1) Árgon, (2) Amostra, (3) Bomba Peristáltica, (4) Nebulizador, (5) Câmara de Nebulização, (6) Purga, (7) Tocha, (8) gerador de Radiofrequência, (9) Espectrómetro, (10) Detetor PMT, (11) Microprocessador e (12) Computador. Retirado de [80].

Em seguida, o feixe de radiação emitido é depois separado pelos diversos comprimentos de onda que o constituem, devido aos monocromadores que possuem características únicas em termos de dispersão e resolução, reduzindo o número de interferências. A configuração do sistema ótico mais utilizada é o esquema *Echelle*, constituído por uma rede de difração em escala associada a um prisma.

A radiação luminosa selecionada é, entretanto, convertida em corrente elétrica através do detetor de fotomultiplicadores (PMT) (10), os dados são transmitidos para o computador (12) de forma a se apurar a concentração do analito [81,82].

A luz proveniente do plasma é controlada por um espelho que a foca na fenda de entrada, com vista, a realizar o varrimento da imagem do plasma, através do eixo X e Y, para se selecionar a posição ideal do plano para análise. Após a entrada da luz pela fenda, esta é refletida por um espelho colimador para a rede de difração, que a dispersa pelos vários comprimentos de onda. A luz difratada entra no prisma/lente, no âmbito, de direcionar a luz no detetor pela fenda de saída. [81,82].

O resultado obtido é de alta resolução, uma vez que, o empilhamento bi-dimensional das ordens permite uma separação excelente, no espaço, dos vários comprimentos de onda [81,82].

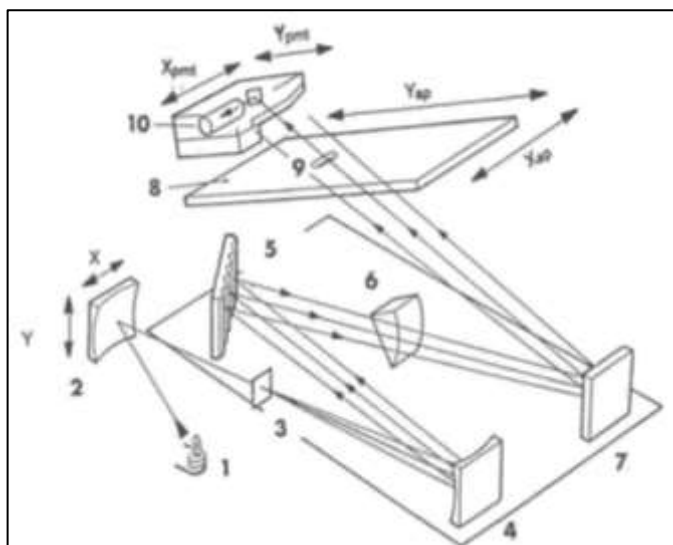


Figura 2-8 – Sistema Óptico Echelle: (1) Fonte, (2) Espelho, (3) Fenda de Entrada, (4) Espelho Colimador, (5) Rede de Difração, (6) Prisma/lente, (7) Espelho Plano, (8) Chapa de Abertura, (9) Fenda de Saída e (10) Detetor de PMT retirado de [82].

Interferências

Uma das características mais vantajosas desta técnica, é a análise multielementar. Porém, uma desvantagem associada a esta característica é o facto de que, com o aumento de emissões, maior é a probabilidade de ocorrer **interferências espectrais** provenientes de linhas de emissão em comprimentos de onda demasiado próximos para serem medidas em separado [82].

Interferências espectrais podem ainda ocorrer por bandas de emissão de espécies moleculares gasosas (por exemplo, OH, N₂, NH, O₂ ou SiO) em determinadas regiões do espectro. O alargamento das riscas espectrais dos elementos quando estes se encontram em concentrações elevadas ou por emissão de radiação contínua, é o resultado da formação de moléculas entre os iões de argon e os elementos ou com os eletrões livres presentes no plasma [82].

Apesar de as interferências espectrais serem as mais comuns, podem ainda ocorrer interferências de matriz (físicas, químicas e de ionização). As **interferências físicas**, causadas pela viscosidade, tensão superficial e de vapor das amostras e a presença de compostos orgânicos nestas, dificultam a nebulização da amostra, que por sua vez resulta numa diminuição da intensidade das riscas espectrais [82].

As **interferências químicas**, provocadas pelo aparecimento de espécies refratárias ocorrem, habitualmente, durante o processo de atomização, impossibilitando a produção de átomos livres do elemento a dosear [82].

Por fim, temos as **interferências de ionização**, causadas pela presença de espécies ionizáveis, que afetam o equilíbrio entre os átomos e iões de cada um dos elementos [82].

2.5.2. Métodos para preparação de amostras para técnicas ICP

A preparação das amostras é o passo mais complicado e crucial na determinação de impurezas elementares por ICP-OES. O método de eleição é a digestão ácida, que pode ser auxiliada ou não por calor convencional ou radiação micro-ondas [84].

Antes de se abordar esta temática, é importante referir, que existem outros métodos, como a dissolução em solução aquosa ou solventes orgânicos e a combustão. A dissolução em solução aquosa é um método simples, rápido e prático. Quando comparado com os outros métodos, a perda de elementos voláteis é menor, especialmente para o Ósmio, porém, a limitação óbvia é a solubilidade da amostra na solução. A combustão é um método que permite a destruição completa da amostra, ideal para amostras orgânicas que se pretenda diminuir as interferências do carbono [6].

Digestão Ácida

A digestão ácida é por definição, o tratamento das amostras utilizando reagentes oxidantes, usualmente, com o auxílio de uma placa de aquecimento (calor convencional) ou radiação micro-ondas, resultando numa solução em que a matriz da amostra está parcialmente ou completamente oxidada [6].

A digestão de matrizes inorgânicas e orgânicas é conseguida utilizando, normalmente, ácidos oxidantes, como o Ácido Nítrico (HNO_3), Ácido Clorídrico (HCl), Ácido Fluorídrico (HF), Ácido Perclórico (HClO_4), Ácido Fosfórico (H_3PO_4) e Ácido Sulfúrico (H_2SO_4) ou misturas destes com reagentes. Na escolha da mistura a ser utilizada deve-se considerar a matriz da amostra, o analito a ser analisado e o sistema de digestão [6]. Na **Tabela 2-22**, é possível ver a comparação dos métodos de digestão ácida, usualmente praticados.

Tabela 2-22 - Comparação dos métodos de digestão ácida (Adaptado de [84,85]).

Método	Vantagens	Limitações	Observações
Digestão com HNO₃	Ácido de eleição, pela sua compatibilidade e capacidade de oxidação. Quando utilizado com H ₂ O ₂ , tipicamente na proporção 4:1 ou 3:1 de HNO ₃ /H ₂ O ₂ , aumenta o potencial de oxidação e impede a formação de óxidos nitrosos.	Formação de nitratos não solúveis com Au, Pt, Al, B, Cr, Ti e Zr. Formação de precipitados na forma de óxidos hidratados de Sn, W e Sb.	Temperatura ebulição= 122°C (HNO ₃ a 65%) Pressão de Vaporização = 25 bar (a 225°C) Frequentemente utilizado em misturas com H ₂ O ₂ , HCl, HF ou H ₂ SO ₄ .
Digestão com H₂SO₄	Usualmente utilizada na digestão de amostras de origem mineral e polímeros.	São insolúveis sulfatos de Ba, Pb e Sr.	Temperatura ebulição= 340°C (H ₂ SO ₄ a 98%) Pressão de Vaporização é desprezável.
Digestão com HCl	Usualmente utilizada na digestão de amostras de ligas metálicas. Ideal para a estabilização de elementos como Ru, Rh, Pd, Pt, Os e Ir e reduzir o efeito de memória do Hg e Os.	Formação de cloretos não solúveis com Ag, Hg e Ti. São insolúveis óxidos de Al, Be, Cr, Sb, Sn, Si, Ti e Zr. Pode originar interferências espectrais, na análise de As, Ag e V.	Temperatura ebulição= 84 °C (HCl a 32%) Pressão de Vaporização= 25 bar (a 205°C)
Água Regia	É usualmente utilizado na proporção 3:1 HCl/ HNO ₃ , é ideal para os elementos Ru, Rh, Pd, Pt, Os e Ir.	A mistura deve ser preparada no momento. Pode causar interferências espectrais.	Pressão de Vaporização = 25 bar (a 200°C) Digestão de metais preciosos e sulfitos.
Digestão com HF	Utilizado na digestão de amostras complexas, como, materiais minerais e comprimidos revestidos. Ideal para quando se está a determinar Si.	O manuseamento deste ácido é complicado e requer condições específicas para o seu uso.	-

A digestão pode ser alcançada através de sistemas com recipiente aberto ou fechado, no entanto, os sistemas com recipiente aberto não são aconselhados, devido à possibilidade de se perder solução e elementos voláteis, como também, de a amostra ser contaminada. Desta forma, o uso de recipientes fechados é aconselhado, pois permite a minimização destes riscos, mesmo quando são alcançadas condições operatórias mais elevadas, o que é relevante quando as amostras são difíceis de se digerir. Nos últimos anos, o uso de radiação micro-ondas tem ganho notoriedade na preparação de amostras farmacêuticas, sendo atualmente considerada o “*state of the art*”, sistemas de digestão com radiação micro-ondas em recipiente fechado, por proporcionar uma maior eficiência da digestão e obtenção de condições operatórias mais elevadas num espaço de tempo mais reduzido, em comparação com o uso de aquecimento convencional [6].

2.6. Validação do Método Analítico

A validação dos métodos analíticos, tem como intuito confirmar que o método utilizado é adequado para o uso pretendido [84]. Nas últimas duas décadas, foram alcançados avanços significativos nesta temática, como a publicação da diretriz Q2(R1), da Conferência Internacional de Harmonização, porém, esta publicação pode não ser adequada, especialmente, na validação de métodos analíticos de impurezas elementares. No presente capítulo geral <233> da USP, é possível verificar que não é

seguida a abordagem tradicional, sendo sugerida outra, que providência procedimentos específicos e critérios de aceitação para os mesmos, de forma, a demonstrar que o método é adequado e fornece resultados válidos [87,89].

A validação de um método analítico é conseguida pela análise e cumprimento dos parâmetros exigidos presentes na **Tabela 2-23**. Conforme o tipo de ensaio, sejam estes, testes de identificação, testes quantitativos de impurezas, testes limite para o controlo de impurezas ou testes de quantificação do grupo funcional em amostras de matérias-primas, produtos farmacêuticos finais ou outros componentes, os parâmetros exigidos podem variar [87].

Tabela 2-23 – Parâmetros exigidos para diferentes ensaios (Adaptado de [87]).

Características	Identificação	Impurezas	
		Quantitativo	Limite
Exatidão	-	+	-
Precisão	-	+	-
Repetibilidade	-	+	-
Precisão Intermédia	-	+	-
Especificidade (2)	+	+	+
Limite de Detecção	-	- (3)	+
Limite de quantificação	-	+	-
Linearidade	-	+	-
Gama de trabalho	-	+	-

(-) A característica não é normalmente avaliada;

(+) A característica é avaliada, normalmente;

(1) Quando se realiza Reprodutibilidade, não é necessário verificar a precisão intermédia;

(2) A falta de especificidade pode ser compensada por outros procedimentos analíticos;

(3) Pode ser necessária em alguns casos.

A **Linearidade**, de um procedimento analítico, é constatada pela capacidade, dentro de um determinado intervalo, de se obter resultados diretamente proporcionais à concentração do analito na amostra. Para que seja possível comprovar a linearidade, são utilizados tipicamente 5 níveis de concentração igualmente espaçados [87]

A **Exatidão** do procedimento é verificada pela proximidade da concordância entre o valor aceite, quer seja um valor convencionalmente verdadeiro ou o de referência, e o valor obtido. A exatidão é expressa em percentagem do analito recuperado pelo método e fornece uma indicação sobre os erros sistemáticos. O estudo da exatidão deve ser feito a 3 níveis de concentração igualmente espaçados entre 50 a 150% de J para cada analito alvo.

O **Limite de deteção (LOD)** é a quantidade mais reduzida do analito que se pode detetar numa amostra, mas que não é quantificado com um valor exato. Este limite é calculado utilizando o método da reta de calibração e após o cálculo da variância residual devida à regressão obtém-se, em unidades de concentração, o LOD. utilizando a **equação 2-8** [87].

$$LOD = \frac{cd \times S_{y/x}}{b}$$

Equação 2-8

Onde,

cd, o valor do coeficiente para o limite de detecção, que toma o valor 3,3;

$S_{y/x}$, é o desvio padrão residual devido à regressão;

b, o declive da reta de regressão do estudo da linearidade.

O **Limite de quantificação (LOQ)** de um procedimento analítico, é a quantidade mais reduzida de analito na amostra que se consegue quantificar com precisão e exatidão aceitáveis. O limite é obtido pelo mesmo processo que o limite de detecção, alterando-se apenas o coeficiente para o limite de detecção pelo de quantificação (cq), tomando este um valor de 10. Após calculado o LOQ é necessário analisar a repetibilidade e exatidão nesse ponto, com soluções de composição conhecida [87].

A **Precisão**, expressa o grau de proximidade entre os resultados obtidos através de uma série de medições obtidas de múltiplas amostras homogêneas, sob condições definidas. Caso não seja possível obter amostras homogêneas, podem ser utilizadas amostras preparadas artificialmente [87]. A Precisão pode ser considerada em três níveis:

Repetibilidade, é a avaliação da precisão, num curto intervalo de tempo, sob as mesmas condições operatórias [87].

Precisão Intermédia, revela o efeito das variações ocasionais que podem ocorrer dentro do laboratório, isto é, variação do operador, dia, equipamento, etc... [87].

Reprodutibilidade, avalia a precisão entre estudos realizados em diferentes laboratórios [87].

A **Especificidade**, de um método analítico, é a capacidade de este quantificar de forma exata e específica o analito em estudo, na presença de outros componentes na amostra [87].

A **Gama de Trabalho**, é o intervalo superior e inferior da concentração do analito na amostra, para o qual é possível demonstrar que o procedimento analítico tem um nível aceitável de precisão, exatidão e linearidade [87].

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Avaliação de Risco

O primeiro passo para a Avaliação de Risco foi a elaboração de um questionário, relativo a impurezas elementares, a enviar para todos os fabricantes e fornecedores de matérias-primas. Este pode ser consultado em **Anexo A**. Em seguida, foi feito um levantamento de todos os produtos fabricados na SOFARIMEX, juntamente com todas as matérias-primas, acondicionamento primário, equipamento e consumíveis envolvidos.

Porém, como nos encontramos numa fase de transição face à mudança de visão e legislação correspondente a este tema, torna-se complicado realizar uma avaliação de risco completa e detalhada, devido à escassa informação fornecida pelos fabricantes de matérias primas. Com isto, e de forma a tornar eficaz e prática a nossa avaliação de risco inicial, foi decidido que esta passaria pela análise de determinados parâmetros, considerados críticos na contribuição de impurezas elementares ou na capacidade de colocar as concentrações destas fora dos limites estabelecidos. Na **Tabela 3-1**, estão os parâmetros considerados mais críticos, após uma análise ponderada da literatura disponível.

3.1.1. Pressupostos Assumidos

- Só foram avaliados, produtos que tenham sido produzidos nos últimos três anos pela SOFARIMEX.
- Produtos que são apenas acondicionados pela SOFARIMEX, não foram avaliados.
- As matérias-primas de risco a considerar são todas aquelas que sejam de origem mineral e/ou provenientes de processos onde são utilizados reagentes e catalisadores metálicos. Como também, matérias-primas que não se possua informação suficiente para excluir a presença de impurezas elementares na sua produção e composição.
- A via de administração assumida para produtos de administração cutânea foi a oral.
- A dose diária máxima para cada produto foi obtida pela consulta do folheto informativo destes. A atribuição do peso para produtos sem uma dose diária máxima, foi feita com base no número máximo de aplicações recomendadas. Para produtos sem qualquer indicação de uma dose diária máxima, foi considerado o peso máximo de 9.
- Na existência da produção de um novo produto e/ou substituição de uma das matérias-primas na composição de um produto ou reintrodução de um produto, é necessário realizar esta avaliação de risco.

Tabela 3-1 – Parâmetros analisados

Peso	Proporção de matérias-primas de risco	Dose Diária Máxima (D.D.M) (mg.dia ⁻¹)	Via de Administração	Interação do A.P. com as formas farmacêuticas	Nº de Matérias-primas diferentes	Relação entre a Área de contacto superficial (cm ²) e a Massa da Mistura (kg)
1	< 10	< 100	Via de administração oral	Comprimidos com ou sem revestimento	< 4	< 100
3	10 ≤ %(p/p) < 30	100 ≤ D.D.M < 300	Via de administração Parenteral	Cápsulas (duras ou moles)	4 ≤ Nº < 7	100 ≤ cm ² .kg ⁻¹ < 300
5	30 ≤ %(p/p) < 50	300 ≤ D.D.M < 600	Via de administração Inalatório	Pós	7 ≤ Nº < 10	300 ≤ cm ² .kg ⁻¹ < 500
7	50 ≤ %(p/p) < 70	600 ≤ D.D.M < 1500		Pomadas e geles	10 ≤ Nº < 13	500 ≤ cm ² .kg ⁻¹ < 700
9	≥ 70	≥ 1500		Soluções ou suspensões	≥ 13	≥ 700

Relativamente aos parâmetros expostos na **Tabela 3-1**, o parâmetro Proporção de Matérias-Primas de Risco, tem como objetivo refletir a severidade da presença de matérias-primas de risco na composição do Produto final. Os Parâmetros Dose Diária Máxima e Via de administração foram elaborados, para ter em conta a restrição da concentração limite das I.E., face a estas características. Os parâmetros Interação do A.P. com as formas farmacêuticas e a Relação entre a Área de Contacto Superficial e a Massa da Mistura refletem a probabilidade de inclusão de I.E. no produto final, através de fenómenos de extração/lixiviação, pelo Material de Acondicionamento primário e equipamento. Por fim, temos o parâmetro Nº de Matérias-Primas, que reflete a complexidade do produto, podendo levar a uma maior dificuldade na sua avaliação.

3.1.2. Índice de Criticidade

À semelhança do parâmetro Número Prioritário de Risco utilizado em Avaliações de Risco com a FMEA, foi criado um índice de criticidade. Este é o produto do peso dos vários parâmetros analisados. Dependendo do valor obtido, é estabelecida uma determinada criticidade ao produto. Este índice é empírico para a elaboração de Ações de mitigação do risco.

Tabela 3-2 – Índice de criticidade

Nível	Valor obtido	Designação da criticidade
1	[1 – 59 049]	Impercetível
3	[59 050 – 118 099]	Baixa
5	[118 100 – 137 149]	Moderada
7	[137 150 – 196 199]	Alta
9	[196 200 – 295 245]	Muito alta

3.1.3. Ações de Mitigação

- Após a análise dos produtos com os valores para o índice de criticidade mais elevados, caso seja observado que existem, I.E., em concentrações acima do limite de segurança, estas devem ser analisadas num laboratório acreditado e certificado. Se de facto verificar-se que os resultados são consistentes com os resultados anteriormente obtidos, deve-se analisar todas as matérias-primas que constituem o produto em separado, de modo, a verificar a fonte de contaminação.
- Qualquer produto que tenha obtido uma Criticidade Reduzida, segundo a Avaliação de Risco, deve ser analisado. Caso seja encontrada, alguma I.E., em concentrações acima do limite de segurança, todas as matérias-primas que constituem o produto devem ser analisadas para identificar a fonte.
- Produtos que possuam concentrações de I.E. próximas do limite de segurança, devem ser analisadas periodicamente.
- A avaliação de Risco deve ser revista e atualizada, sempre que seja disponibilizada informação relativa às matérias-primas.

3.2. Ensaios de extração

Com vista à determinação de impurezas elementares presentes no acondicionamento primário, foram selecionados os seguintes materiais para serem submetidos a ensaios de extração/ lixiviação: Rolha de borracha de Bromobutil, Rolha de borracha de Clorobutil, Frasco de vidro do tipo I, Frasco de Tipo III âmbar, Frasco de Polietileno de alta densidade (HDPE), Frasco de Polietileno de baixa densidade (LDPE), Frasco de Polietileno(PE), Frasco de Tereftalato de polietileno(PET), Tampa Astra, Tampa Astra (PE/PET), Tampa CRC, Bisnaga de Alumínio da Sociedade Artística com formulação antiga do verniz, Bisnaga de Alumínio da Sociedade Artística com nova formulação do verniz , Bisnaga de Alumínio da Alltub, Cápsula de Alumínio Branca, tampa de alumínio, Aço inoxidável 316 L e silicone.

Os critérios de seleção empregues foram o tipo de material do componente, a frequência de uso e a interação entre forma farmacêutica e o material de acondicionamento. Nenhum material de acondicionamento utilizado para formas farmacêuticas sólidas, foi submetido a estes ensaios, pois a interação com o material foi considerada desprezável. A seleção entre componentes com o mesmo tipo de material, foi realizada em favor do componente mais utilizado.

3.2.1. Reagentes

- Ácido Clorídrico Fumante $\geq 37\%$ da Sigma-Aldrich, referência 30721;
- Fosfato de Potássio Monobásico 99,5-100,5% da Sigma-Aldrich, referência 60220;
- Ácido Fosfórico $\geq 85\%$ da Sigma-Aldrich, referência 30417;
- Hidróxido de Potássio da EKA, referência 101474;
- Água Purificada;

3.2.2. Materiais

- Balões volumétricos de 100 e 500 ml;
- Frascos de 100 ml do tipo III âmbar;
- Copos de 600 ml;
- Proveta de 100 ml
- Pipetas Volumétricas de 10 e 20 ml;
- Agitador magnético;
- Espátula;
- Material de Corte: Tesoura, X-ato e Alicates;
- Tubos de Falcon de 15 e 50 ml;
- Seringas de 10 ml da BRAUN Inject;
- Filtros para Seringa WHATMAN PURADISC 25NYL de 0,45 μm .

3.2.3. Equipamento

- Balança Analítica com precisão $\pm 0,0001$ g da Mehler, modelo AG204;
- Potenciômetro com precisão $\pm 0,01$ da Metrohm;
- Placa de Agitação Magnética;
- Aparelho de Ultrassons da RETSCH, modelo UR1;
- Autoclave da J. P Select, modelo AUTESTER-E;
- Micropipeta da VWR.

3.2.4. Procedimento Experimental

Os 18 materiais selecionados, foram submetidos a 3 meios de extração, um meio com pH~3, um com água purificada (pH ~5,61) e um com pH~9, em recipientes fechados, durante 1 hora a 121°C na autoclave. A razão utilizada para os ensaios de extração/lixiviação foi de 1g do material para 10 ml do meio de extração, no entanto, foram preparadas amostras com 2 g do material para 20 ml de meio, de forma a não faltar amostra para a posterior análise por ICP-OES. Os ensaios foram feitos em triplicado para cada material, um para cada meio de extração diferente. Para tal, foram pesadas rigorosamente 2g de material, cortadas uniformemente, para um frasco de tipo III âmbar e adicionou-se em seguida o meio de extração pretendido. No total, obtivemos 57 preparações, 3 ensaios para cada um dos 18 materiais diferentes e 3 ensaios com apenas os meios de extração.

Após retiradas da Autoclave, as preparações são deixadas a arrefecer dentro dos frascos de vidro fechados. Em seguida, são transferidas para frascos de Falcon de 50 ml e com uma seringa 10 ml é transferida a quantidade necessária para perfazer frascos de Falcon de 15 ml. Nesta transição é inserido um filtro na ponta da seringa, de modo, a retirar partículas de maiores dimensões e assim conseguir a homogeneidade da preparação. Por fim, estas preparações serão analisadas por ICP-OES, nas condições descritas na **tabela 3-3**.

- **Preparação do meio de extração ácido com pH~3**

Pipetar 15,5 µL de Ácido Clorídrico Fumante para um balão volumétrico de 500 ml e perfazer com água purificada. Agitar bem a solução e transferir para um copo de 600 ml, em seguida, meça o pH e caso seja necessário ajuste com Ácido Fosfórico (tipicamente uma gota é suficiente).

- **Preparação do meio de extração básico com pH~9**

Pese rigorosamente 8,7 g de Fosfato de Potássio Monobásico para um balão de 500 ml e perfaça com água purificada até 400 ml. Agite vigorosamente ou caso seja necessário coloque num aparelho de ultrassons para se obter a dissolução ótima. Transfira a preparação para um copo de 600 ml e meça o pH, caso seja necessário, ajuste com uma solução de 1M de Hidróxido de Potássio, e em seguida perfaça com água purificada até aos 500 ml.

- **Preparação da solução de 1M de Hidróxido de Potássio**

Pese rigorosamente 5,61 g de hidróxido de Potássio para um balão de 100 ml e perfaça com água purificada. Agite a solução ou caso seja necessário coloque num aparelho de ultrassons para conseguir uma dissolução ótima.

3.3. Determinação de impurezas elementares por ICP-OES

3.3.1. Reagentes

- Ácido Nítrico 69%(TMA) HIPERPUR da Panreac, referência 721037.0012;
- Peróxido de Hidrogénio 30% PA da Panreac, referência 121076.1211;
- Ácido Clorídrico 35% (TMA) HIPERPUR da Panreac, referência 721019.0012;
- Padrão de Arsénio para AAS, 999 ± 4 mg.L⁻¹, da Sigma Aldrich, referência 39436;
- Padrão de Ouro para AAS, 999 ± 4 mg.L⁻¹, da Sigma Aldrich, referência 08269;
- Padrão de Antimónio para AAS, 999 ± 4 mg.L⁻¹, da Sigma Aldrich, referência 94117;
- Padrão de Tálho para AAS, 1000 ± 4 mg.L⁻¹, da Sigma Aldrich, referência 75159;
- Padrão de Ósmio para AAS, 1000 mg.L⁻¹, da Alfa Aesar, referência 42239;
- Padrão de Molibdénio para AAS, 999 ± 4 mg.L⁻¹, da Sigma Aldrich, referência 67210;
- Padrão de Lítio para AAS, 1000 ± 4 mg.L⁻¹, da Sigma Aldrich, referência 59916;
- Padrão de Cobalto para AAS, 1000 mg.L⁻¹, da Alfa Aesar, referência 88060;
- Padrão de Vanádio para AAS, 1000 ± 4 mg.L⁻¹, da Sigma Aldrich, referência 02334;
- Padrão de Cádmio para AAS, 1000 ± 4 mg.L⁻¹, da Sigma Aldrich, referência 51994;
- Padrão de Ruténio para AAS, 1000 ± 4 mg.L⁻¹, da Sigma Aldrich, referência 84033;
- Padrão de Selénio para AAS, 1000 ± 4 mg.L⁻¹, da Sigma Aldrich, referência 89498;
- Padrão de Ródio para AAS, 1010 ± 7 mg.L⁻¹, da Sigma Aldrich, referência 11561;
- Padrão de Estanho para AAS, 1000 ± 4 mg.L⁻¹, da Sigma Aldrich, referência 74244;
- Padrão de Arsénio para AAS, 999 ± 4 mg.L⁻¹, da Sigma Aldrich, referência 39436;
- Padrão PlasmaCal de Irídio para AAS, 1000 ppm, da SCP Science, referência 140-052-770;
- Padrão de Mercúrio para AAS, 1000 ± 4 mg.L⁻¹, da Sigma Aldrich, referência 16482;
- Padrão de Cobre para AAS, 1000 ± 4 mg.L⁻¹, da Sigma Aldrich, referência 38996;
- Padrão de Platina para AAS, 1000 ± 4 mg.L⁻¹, da Sigma Aldrich, referência 47037;
- Padrão de Chumbo para AAS, 1000 ± 4 mg.L⁻¹, da Sigma Aldrich, referência 16595;
- Padrão de Paládio para AAS, 999 ± 4 mg.L⁻¹, da Sigma Aldrich, referência 78437;
- Padrão de Bário para AAS, 1000 ± 4 mg.L⁻¹, da Sigma Aldrich, referência 90092;
- Padrão de Crómio para AAS, 1000 ± 4 mg.L⁻¹, da Sigma Aldrich, referência 02733;
- Água Mili-Q a 18,31 MΩ.

3.3.2. Materiais

- Balões volumétricos de 100 ml;
- Copos de 100 ml;
- Copos de Teflon de 50 ml;
- Tubos de Falcon de 15 e 50 ml;
- Pontas para micropipetas;
- Espátula;

3.3.3. Equipamento

- Balança analítica com precisão $\pm 0,001\text{g}$ da ACCULAB – Sartorius Group, modelo ALC-150.3;
- Micropipeta com precisão $\pm 0,01\text{ ml}$ da VWR, modelo P-5000;
- Micropipeta com precisão $\pm 0,01\text{ }\mu\text{l}$ da VWR, modelo P-1000;
- Digestor da SCP SCIENCE, modelo DigiPREPJr;
- Sistema de Digestão por Micro-ondas da Anton Paar, Modelo Multiwave GO;
- Espectroscópio de Emissão Ótica acoplado de Plasma Indutivo da Jobin Yvon Horiba, modelo ULTIMA;
- Amostrador Automático da Jobin Yvon Horiba, modelo AS 500;

3.3.4. Procedimento Experimental

▪ Preparação das soluções concentradas

Foram preparadas soluções concentradas dos vários elementos para se calibrar o ICP-OES, como também, para se adicionar antes da preparação das amostras, de forma a verificar que os métodos utilizados não levam à perda de elementos, especialmente os mais voláteis. Com vista a este objetivo, prepararam-se 4 soluções concentradas, pipetando-se 1 ml de cada solução padrão concentrada, de cada elemento de interesse, para um balão de 100 ml. Em seguida, perfez-se, dependendo da preparação, com uma solução de 10% de Ácido Clorídrico ou com uma solução com 5 % de Ácido Nítrico. É importante referir que, todas as soluções devem ser armazenadas a 4 °C e que a solução D deve ser envolvida para que não seja exposta à luz. As soluções preparadas apresentam a seguinte composição:

- **Solução A** de 10 mg.L⁻¹ em 5% HNO₃: As, Ba, Cd, Cr, Co, Cu, Pb, Ni, Se, Tl, V, Li e Hg.
- **Solução B** de 10 mg.L⁻¹ em 10% HCl: Sb, Sn e Mo.
- **Solução C** de 10 mg.L⁻¹ em 10% HCl: Au, Ir, Os, Pd, Pt, Rh e Ru.
- **Solução D** de 10 mg.L⁻¹ em 10% HCl: Ag

De modo a efetuar a calibração do ICP, prepararam-se por diluição 10 soluções para cada uma das soluções concentradas A, B, C e D com concentrações de 0, 0.01, 0.025, 0.05, 0.075, 0.1, 0.25, 0.5, 0.75 e 1 mg.L⁻¹.

A análise da recuperação dos elementos, é conseguida pela adição de uma concentração conhecida dos elementos (conhecida habitualmente como *spike*) antes de se subter as amostras aos métodos de preparação escolhidos. A concentração escolhida para adicionar é de 0,5 mg.L⁻¹, que equivale a 0,6 ml de uma solução concentrada de 10 mg.L⁻¹. O peso, em gramas, equivalente desta adição foi sempre documentado.

- **Preparação das amostras para análise – Produto na forma de Pó para Perfusão**

As amostras foram dissolvidas em água purificada, de acordo com o que vem descrito no folheto informativo de cada produto. Desta forma, todos os produtos foram dissolvidos em 10 ml de água purificada.

- **Preparação das amostras para análise – Produto na forma de Solução Oral e Suspensão Cutânea**

Para um tubo de Falcon de 50 ml, foram pesadas 300 mg do produto em questão e pipetaram-se 0,6 ml de uma solução concentrada. Em seguida, pipetaram-se 12 ml de uma mistura 3:1 de Ácido Nítrico e Peróxido de Hidrogénio. Os tubos foram depois colocados num digestor a 115°C durante 150 min. Por fim, as amostras foram transferidas para tubos de 15 ml e diluídas com ácido nítrico para se obter um volume final de 13 ml. Para cada produto foram preparadas 5 amostras, uma amostra para cada adição da Solução A B, C e D e uma sem adição.

- **Preparação das amostras para análise – Produto na forma de Creme, Gel, comprimido com e sem revestimento e Cápsula gelatinosa**

Para um frasco de Teflon, foram pesadas 300 mg do produto em questão e pipetaram-se 0,6 ml de uma solução concentrada. Em seguida, pipetaram-se 12 ml de uma mistura 3:1 de Ácido Nítrico e Peróxido de Hidrogénio. Os frascos foram depois colocados num sistema de digestão por micro-ondas (**Figura 3-1**) com um programa que consiste em 20 min até atingir os 170°C e 20 min a 170°C. Por fim, as amostras foram transferidas para tubos de 15 ml e diluídas com ácido nítrico para se obter um volume final de 13 ml. Para cada produto foram preparadas 5 amostras, uma amostra para cada adição da Solução A B, C e D e uma sem adição.

Os produtos I, J e K foram preparados da mesma forma, porém só se adicionaram 200 mg invés de 300 mg.



Figura 3-1 – Sistema de Digestão por Micro-ondas.

- **Parâmetros analíticos selecionados para ICP-OES**

Após preparadas as amostras, estas foram analisados por ICP-OES, sob as seguintes condições analíticas.

Tabela 3-3 - Parâmetros analíticos para ICP-OES

Parâmetros Analíticos	
Potência (kW)	1,2
Caudal do plasma (L.min ⁻¹)	12
Caudal do nebulizador (ml.min ⁻¹)	1
Tempo de estabilização do instrumento (s)	10
Caudal de amostra (ml.min ⁻¹)	1
Tempo de lavagem (s)	30
Réplicas	3
Comprimentos de onda (nm)	Ag (328,068); As(189,042); Au(267,595); Ba(455,403); Cd(226,502); Co(228,616); Cr(267,716); Cu(324,754); Hg(194,163); Ir(224,268); Li(670,784); Mo(202,030); Ni(231,604); Os(225,585); Pb(283,306); Pd(340,458); Pt(203,646); Rh(343,489); Ru(240,272); Sb(206,833); Se(196,026); Sn(189,989); Tl(190,864); V(292,402).

3.4. Validação do método analítico

Como foi referido anteriormente, a validação do método analítico, é fulcral para garantir a qualidade dos resultados. Dito isto, iremos descrever a nossa estratégia para a validação do método analítico, com vista à quantificação dos 24 elementos referidos anteriormente, no produto A 100 mg.ml⁻¹, solução oral. Este produto foi selecionado por ser o que apresenta um maior índice de criticidade, de todos os produtos avaliados. Para a elaboração deste procedimento, foi tida em conta, a legislação mais recente e relevante relativa a esta temática. Isto é, a diretriz “*Validation of Analytical Procedures*” Q2(R1) da ICH e o capítulo <233> “*Elemental Impurities Procedures*” da USP.

3.4.1. Linearidade

Tal como foi feito, no capítulo 3.3.4, foram preparadas soluções concentradas para analisar a recuperação dos elementos. Desta vez, a concentração foi escolhida tendo em conta o PDE de cada elemento, para a via de administração do produto escolhido. Dito isto, antes de qualquer tipo de preparação da amostra, foram adicionados *spikes* da solução A, B, C e D, preparados da seguinte forma:

A **solução A** contém os elementos, As, Ba, Cd, Cr, Co, Cu, Pb, Ni, Se, Tl, V, Li e Hg. A concentração alvo pretendida na amostra, que daqui a diante vai ser denominada J, é de 1,68 mg. L⁻¹. O estudo da Linearidade, implica a análise de 5 pontos entre [50-150] % de J, os pontos selecionados foram 50 (0,84 mg.L⁻¹), 80 (1,34 mg.L⁻¹), 100, 130 (2,18 mg.L⁻¹) e 150 (2,52 mg.L⁻¹) % de J. Preparou-se uma

solução-mãe de 30 mg.L⁻¹ destes elementos, a partir de materiais de referência com uma concentração 1000 mg.L⁻¹. Para tal, foram pipetados 1,5 ml de cada material de referência para um balão volumétrico de 50 ml e perpez-se com uma solução de 5% de Ácido nítrico.

No total, foram realizadas 6 preparações, uma sem adição de spike e 5 com adição de 0.36, 0.58, 0.73, 0.95 e 1,09 ml da solução mãe para uma concentração adicional de 50, 80, 100, 130 e 150 % de J, respetivamente.

A **solução B** contém os elementos Sb, Sn e Mo. A concentração alvo pretendida na amostra é de 2,77 mg. L⁻¹, os pontos selecionados foram 50 (1,38 mg.L⁻¹), 80 (2,22 mg.L⁻¹), 100, 130 (3,6 mg.L⁻¹) e 150 (4,15 mg.L⁻¹) % de J. Preparou-se uma solução-mãe de 50 mg.L⁻¹ destes elementos, a partir de materiais de referência com uma concentração 1000 mg.L⁻¹. Para tal, foram pipetados 2,5 ml de cada material de referência para um balão volumétrico de 50 ml e perpez-se com uma solução de 10% de Ácido Clorídrico.

No total, foram realizadas 5 preparações, uma para cada adição, com 0.36, 0.57, 0.72, 0.94 e 1,08 ml da solução mãe para uma concentração adicional de 50, 80, 100, 130 e 150 % de J, respetivamente.

A **solução C** contém os elementos Au, Ir, Os, Pd, Pt, Rh e Ru. A concentração alvo pretendida na amostra é de 0,52 mg. L⁻¹, os pontos selecionados foram 50 (0,26 mg.L⁻¹), 80 (0,42 mg.L⁻¹), 100, 130 (0,67 mg.L⁻¹) e 150 (0,78 mg.L⁻¹) % de J. Preparou-se uma solução-mãe de 10 mg.L⁻¹ destes elementos, a partir de materiais de referência com uma concentração 1000 mg.L⁻¹. Para tal, foram pipetados 1ml de cada material de referência para um balão volumétrico de 100 ml e perpez-se com uma solução de 10% de Ácido Clorídrico.

No total, foram realizadas 5 preparações, uma para cada adição, com 0.34, 0.54, 0.67, 0.88 e 1,01 ml da solução mãe para uma concentração adicional de 50, 80, 100, 130 e 150 % de J, respetivamente.

A **solução D** contém Ag. A concentração alvo pretendida na amostra é de 0,35 mg. L⁻¹, os pontos selecionados foram 50 (0,17 mg. L⁻¹), 80 (0,28 mg.L⁻¹), 100, 130 (0,45 mg.L⁻¹) e 150 (0,53 mg.L⁻¹) % de J. Preparou-se uma solução-mãe de 10 mg.L⁻¹ destes elementos, a partir de materiais de referência com uma concentração 1000 mg.L⁻¹. Para tal, foram pipetados 1 ml de cada material de referência para um balão volumétrico de 100 ml e perpez-se com uma solução de 10% de Ácido Clorídrico.

No total, foram realizadas 5 preparações, uma para cada adição, com 0.22, 0.36, 0.45, 0.59 e 0.68 ml da solução mãe para uma concentração adicional de 50, 80, 100, 130 e 150 % de J, respetivamente.

3.4.2. Exatidão

Foi efetuado o mesmo procedimento que em 3.4.1, mas apenas para 3 pontos diferentes, 50, 100 e 150 % de J

3.4.3. Precisão

Para avaliar a Repetibilidade, foram preparadas 6 amostras com *spike* de 100% J, para cada solução A, B, C e D.

De modo, a avaliar a Precisão Intermédia, realizou-se o procedimento para a Repetibilidade, em 3 eventos independentes, neste caso em 3 dias diferentes.

4. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

4.1. Avaliação de Risco

No total, foram avaliados 288 produtos, tendo-se apurado que nenhum produto possuía um conjunto de características que o colocasse acima de uma criticidade imperceptível. De modo a verificar a viabilidade desta avaliação, foram selecionados os quatro exemplares com os valores obtidos mais elevados no índice de criticidade, para os produtos sólidos, semi-sólidos, líquidos e estéreis. Como também, novos produtos em desenvolvimento que necessitam desta avaliação para obter AIM. Os produtos selecionados e as suas características encontram-se presentes na **Tabela 4-1** e **4-2**.

Tabela 4-1 - Características dos Produtos selecionados

Produto	Valor de Criticidade	Forma Farmacêutica	Ingrediente Ativo Farmacêutico	Excipientes
Produto A	25 515	Solução Oral	Levetiracetam	Citrato de sódio di-hidratado, ácido cítrico monohidratado, para-hidroxibenzoato de metilo (E218), para-hidroxibenzoato de propilo (E216), glicirrinato de amônio, glicerol (E422), maltitol líquido (E965), Acessulfamo Potássico (E950), aroma de uva e água purificada.
Produto B	19 845	Gel	Diclofenac dietilamônio	Parafina Líquida, Dietilamina, Propilenoglicol, Álcool Cetoestearílico, Oleato de decilo, Carbômero, Butil-hidroxitolueno, essência, Álcool Isopropílico e água purificada.
Produto C	15 309	Suspensão Cutânea	Difenidramina 10mg.g ⁻¹ , óxido de Zinco 80 mg.g ⁻¹ e Cânfora 1mg.g ⁻¹	Carmelose Sódica, Glicerol, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho, álcool, perfume B8412 e água purificada.
Produto D	15 309	Solução Oral	Valproato de Sódio	Ureia, água purificada e hidróxido de sódio.
Produto E	14 175	Crema	Difenidramina 10mg.g ⁻¹ , óxido de Zinco 80 mg.g ⁻¹ e Cânfora 1mg.g ⁻¹	Ceresina Branca, Álcool cetoestearílico, Monoestearato de Sorbitano, Para-hidroxibenzoato de propilo, Óxido de ferro amarelo, Óxido de ferro vermelho, perfume B8412, Polissorbato 60, Propilenoglicol e Água Purificada.
Produto F	11 907	Solução Oral	Acetilcisteína	Hidróxido de sódio, essência de morango, para-hidroxibenzoato de metilo, para-hidroxibenzoato de propilo, sacarina sódica, água purificada, edetato de sódio, carboximetilcelulose sódica, sorbitol líquido,
Produto G	11 907	Crema	Gluconato de Clorohexidina	Álcool cetoestearílico, parafina líquida, óleo de amendoim, Lubrol, Butil-hidroxitolueno (E321), Para-hidroxibenzoato de metilo (E218) e propilo (E216), gluconolactona, perfume e água Purificada.
Produto H	8 575	Crema	Aciclovir	Álcool Cetoestearílico, laurilsulfato de sódio, dimeticone, parafina líquida leve, Propilenoglicol, Parafina Branca mole, Poloxamero e água purificada.
Produto I	5 103	Comprimido Revestido	Di-hidrato de Azitromicina	Amido pré-gelatinizado, Crospovidona, hidrogenofosfato de cálcio anidro, laurilsulfato de sódio, estearato de magnésio, hidroxipropilmetilcelulose, dióxido de titânio, lactose e triacetato de glicerol
Produto J	5 103	Comprimido Revestido	Cloridrato de Metformina	Povidona, Ácido Esteárico, Sílica Coloidal Anidra e Opadry OY-S7257 Branco (Hipromelose, dióxido de titânio e macrogol 400).
Produto K	5 103	Comprimido Revestido	Ciprofloxacina	Carboximetilamido sódico, Fumarato sódico de estearilo, Povidona, Lactose, Dióxido de Titânio, Hipromelose e Polietilenoglicol 400.
Produto L	3 645	Comprimido s/ revestimento	Paracetamol e Tiocolquicosido	Amido de milho, Amido glicolato de sódio, estearato de magnésio, hidroxipropilcelulose, talco e água purificada.

Tabela 4-2 - Características dos Produtos selecionados (Continuação)

Produto	Valor de Criticidade	Forma Farmacêutica	Ingrediente Ativo Farmacêutico	Excipientes
Produto M	2 835	Pó para solução para perfusão	Pantoprazol sesqui-hidratado sódico	Hidróxido de sódio e água para preparações injetáveis.
Produto N	2 025	Pó para solução para perfusão	Aciclovir Sódico	Ácido Clorídrico, Hidróxido de sódio e água para preparações injetáveis.
Produto O	1 575	Pó para solução para perfusão	Claritromicina	Ácido Lactobiónico e água para preparações injetáveis.
Produto P	729	Cápsula	Cloridrato de Fluoxetina	Lactose mono-hidratada, Celulose microcristalina estearato de magnésio, dióxido de titânio, azul patenteado (E131) e gelatina.

4.2. Reta de Calibração para ICP-OES

Inicialmente, foram preparadas 2 soluções-mãe de 50 mg. L⁻¹, uma solução com os elementos As, Cd, Hg, Pb, Co, Ni, V, Ag, Au, Ir, Rh e Ru, e outra com os elementos Os, Pd, Pt, Tl, Ba, Cr, Cu, Li, Mo, Sb, Sn. As soluções foram preparadas, segundo a Literatura, com uma solução de 5% de Ácido Nítrico, pela compatibilidade com a maioria dos elementos e por se encontrem tipicamente mais solúveis e estáveis em soluções deste tipo. No entanto, o que se obteve foram duas soluções com quantidade elevadas de precipitados, como pode ser observado na **Figura 4-1**.

Uma vez que os elementos não estão estáveis, começam a reagir formando precipitados insolúveis e como resultado a solução deixa de ser homogênea. A presença de precipitados, pode levar a maus resultados, especialmente na análise de recuperação do *spike*, pois a concentração dos elementos inicial não é possível ser assegurada nestas condições.



Figura 4-1 – Preparação inicial das soluções-mãe concentradas.



Figura 4-2 – Preparação das soluções-mãe com 0,1 M HCl.

Em seguida, prepararam-se 3 outras soluções-mãe de 50 mg. L⁻¹, uma com As, Ba, Cd, Cr, Co, Cu, Pb, Ni, Se, Tl, V, Li e Hg, outra com Sb, Mo, Ag e Sn e por fim uma com Au, Ir, Os, Pd, Pt, Rh e Ru. As soluções foram preparadas desta vez com 0,1 M de Ácido Clorídrico. Os resultados foram melhores que os obtidos na primeira tentativa apesar de ainda apresentarem uma pequena quantidade de precipitados, como se pode observar na **Figura 4-2**. Foram preparadas amostras com *spike*, e depois de analisadas verificámos que as retas de calibração, não

apresentavam a linearidade desejada e a recuperação dos elementos foi muito abaixo da espera. De modo, a verificar se os maus resultados eram devidos ao método de preparação da amostra, mais especificamente, a perda de elementos pelo uso do digestor de micro-ondas neste caso, foram analisados brancos com *spike* sem uso do digestor, tendo-se apurado que o mesmo problema perdurava.

Por fim, optou-se pela preparação indicada em 3.3.4, chegando-se à conclusão que o uso de HCl para elementos platinoides proporcionava melhor estabilidade.

Tipicamente, soluções que contêm prata são preparadas utilizando Ácido nítrico, pela sua compatibilidade e a sua estabilidade em relação a fenómenos de foto redução. No entanto, foi utilizada uma solução de Ácido clorídrico, apesar de não ser usual a sua utilização, constatamos que para uma concentração de 10 mg. L⁻¹ preparada com uma solução de 10% de HCl, a solução era solúvel e estável e não apresentava qualquer deposição de precipitados. Relativamente à possibilidade de foto-redução, de AgCl para Ag⁰, esta foi minimizada colocando folha de alumínio em volta e pelo armazenamento da solução num local isolado da luz solar. Como a prata forma mais sais insolúveis que qualquer outro elemento, foi decidido que iria ser separada dos restantes, de modo a evitar problemas de solubilização derivados da reação entre estes.

Após estas considerações, a retas de calibração obtidas e os limites de Detecção e Quantificação calculados, podem ser observados na **Tabela 4-3**.

É de salientar, que a reta de calibração do instrumento deve sempre ser semelhante à matriz da amostra a ser analisada, porém, como havia uma grande variedade de preparações, optou-se pelo descrito em 3.3.4.

Tabela 4-3 - Retas de Calibração, Limites de Detecção e Quantificação dos elementos para ICP-OES

Elemento	Equação da Reta	Coefficiente de determinação (R^2)	Limite de Detecção (mg. L ⁻¹)	Limite de Quantificação (mg. L ⁻¹)
Ag	$Y=2,50E4x+4,50E3$	0,999	0,01	0,03
As	$Y= 8,95E4x+1,30E4$	0,999	0,02	0,06
Au	$Y=4,88E5x+7,73E4$	0,999	0,02	0,07
Ba	$Y=2,00E8x+1,00E6$	0,999	0,13	0,39
Cd	$Y=5,00E6x+7,53E4$	0,999	0,04	0,11
Co	$Y=2,00E6x+1,05E5$	0,999	0,33	0,99
Cr	$Y=2,00E6x+7,43E4$	1	0,36	1,09
Cu	$Y=4,71E4x+5,90E3$	0,999	0,03	0,1
Hg	$Y=5,57E5x+1,65E5$	0,998	0,14	0,44
Ir	$Y=7,87E5x+1,03E5$	0,999	0,03	0,08
Li	$Y=1,00E6x+9,96E4$	0,999	0,1	0,32
Mo	$Y=2,00E6x+6,97E4$	0,999	0,16	0,48
Ni	$Y=1,00E6x+1,00E5$	0,999	0,84	2,55
Os	$Y=1,00E6x+1,06E5$	0,999	0,09	0,26
Pb	$Y=3,34E4x+4,96E4$	0,997	0,06	0,17
Pd	$Y=3,00E6x+2,00E6$	0,999	0,26	0,78
Pt	$Y=2,98E5x+7,00E4$	0,999	0,03	0,08
Rh	$Y=2,00E6x+2,00E6$	0,999	0,23	0,7
Ru	$Y=5,71E5x+8,94E4$	0,999	0,02	0,05
Sb	$Y=3,37E5x+7,54E4$	0,999	0,03	0,1
Se	$Y=1,91E5x+4,58E4$	0,999	0,03	0,1
Sn	$Y=2,84E5x+2,33E4$	0,999	0,02	0,05
Tl	$Y=8,85E4x+1,38E4$	0,999	0,04	0,13
V	$Y=4,43E5x+2,73E4$	0,999	0,01	0,03

4.3. Determinação de I.E. nos Ensaios de Extração

Após a análise dos ensaios, com os parâmetros analíticos da **Tabela 3-3**, no subcapítulo 3.3.4., obtiveram-se os resultados presentes nas **Tabelas 4-3 a 4-7**, dos vários materiais em estudo. Tal como foi referido anteriormente, no subcapítulo 2.4, o critério essencial para a escolha da técnica analítica é possuir sensibilidade suficiente, de forma a que o seu LOD fosse inferior ao AET do material em estudo. Os AET dos vários materiais, foram calculados utilizando a **equação 2-5**. Onde o SCT é equivalente aos PDE definidos em ICH Q3D e o fator de correção assumido foi sempre 0,5. Dito isto assumiu-se o limite de segurança de apenas 30% do PDE.

Da Avaliação de Risco elaborada, fomos verificar qual o produto, para cada determinado A.P., com o maior nº doses/dia, no caso de existir mais que um produto para o mesmo A.P. Tendo sido selecionado este para o calculo do AET, conseguindo assim, o valor de AET mais reduzido para aquele tipo A.P. Dito isto, foi verificado que todos os valores obtidos para o AET são superiores aos LOD's da técnica analítica, à exceção dos elementos Cd, Co, Hg, Ni, Pd e Rh nas Rolhas de Clorobutil, Bromobutil, Frascos de Tipo I e Cápsulas de Alumínio. E os elementos Ir, Li e Pt em frascos de tipo I. Como também, Os e Pb nas Rolhas de Clorobutil, Bromobutil e Frascos de Tipo I. Desta forma, não é aconselhável a análise destes elementos, para estes A.P., com esta técnica analítica.

4.3.1. Material de Acondicionamento Primário Polimérico

Do estudo de extração controlada, realizados nos materiais A.P. poliméricos, verificou-se que nos Frascos de HDPE, foram encontradas $4.99 \mu\text{g. g}^{-1}$ de Sn, em meio básico, o que é muito abaixo do valor de AET obtido, logo não é necessário efetuar um estudo de lixiviáveis.

Nos frascos de LDPE, foram encontrados $0.15 \mu\text{g. g}^{-1}$, $8.08 \mu\text{g. g}^{-1}$ e $0.25 \mu\text{g. g}^{-1}$ de Au, Pb e V, em meio de extração ácido, respetivamente. Como também, quantidades de Sn, 0.99 e $3.19 \mu\text{g. g}^{-1}$, nos meios de extração com Água Purificada e básico, respetivamente. No entanto, os valores obtidos são todos abaixo do AET. Nos frascos de PE, foram apenas encontrados $1.90 \mu\text{g. g}^{-1}$ de Sn, em meio de extração básico, não existindo necessidade de realizar estudo de lixiviáveis.

Apesar do que foi referido anteriormente, não foram encontrados vestígios de catalisadores Ziegler-Natta em A.P. de HDPE e PE. Dito isto, para os elementos que efetivamente foram detetados, os valores encontrados em LDPE são superiores aos encontrados na literatura (**Tabela 2-17**).

Nos Frascos de PET, possuíam vestígios em meio de extração ácido de As, Sb e Tl em concentrações de 2.76 , 1.08 e $2.65 \mu\text{g. g}^{-1}$, respetivamente. Como também, em meio com água purificada, concentrações de 2.76 , 1.25 , 0.54 e $2.73 \mu\text{g. g}^{-1}$ de As, Sb, Sn e Tl, respetivamente. Por fim, encontraram-se, em meio básico, concentrações de 2.83 , 3.19 , 1.33 , 0.66 e $3.04 \mu\text{g. g}^{-1}$ de As, Pb, Sb, Sn e Tl, respetivamente.

Os valores obtidos para os elementos As e Tl, foram acima do AET para todos os meios de extração, logo é necessário realizar um estudo de lixiviáveis. Como também, é necessário efetuar um estudo de lixiviáveis para o Pb em meio básico. De acordo com a literatura, era esperada a presença de Sb, pois é frequentemente utilizado na forma de trióxido e triacetato de antimónio como catalisador, como também a presença de Sn, visto que é utilizado com frequência no revestimento de moldes e superfícies. Dito isto, os valores obtidos vão todos ao encontro do que se esperava, mesmo aqueles que não são habitualmente adicionados (**Tabela 2-17**).

As tampas Astra apresentam vestígios de Pb e V, quando se utilizada o meio de extração com água purificada, em concentrações de 1.41 e $0.36 \mu\text{g. g}^{-1}$, respetivamente. Possuem também, $5.31 \mu\text{g. g}^{-1}$ de Sn, em meio básico. É necessário efetuar um estudo de lixiviáveis para o elemento Pb em meio de extração com água purificada.

As tampas Astra com PE/PET, revelaram em meio de extração com água purificada, concentrações de 2.85, 0.72 e 0.78 $\mu\text{g. g}^{-1}$ para As, Pb e Tl, respetivamente. Em meio de extração básico, foram encontradas concentrações de extraído de 3.28, 0.72, 0.27, 3.02 e 3.11 $\mu\text{g. g}^{-1}$ para As, Pb, Se, Sn e Tl, respetivamente. É necessário, realizar um estudo de lixiviáveis para os elementos As, Pb e Tl. Os restantes encontram-se em concentrações abaixo do AET.

Ns tampas CRC, foram encontradas, em meio de extração ácido, concentrações de 2.79, 0.68 e 2.71 $\mu\text{g. g}^{-1}$ para As, Sn e Tl, respetivamente. Para o meio de extração com água purificada foram encontradas concentrações de 2.80, 0.87, 0.26 e 2.66 $\mu\text{g. g}^{-1}$ para As, Pb, Se e Tl, respetivamente. Por fim, em meio de extração básico, concentrações de 3.38, 1.00, 0.35, 3.49 e 3.37 $\mu\text{g. g}^{-1}$ para As, Pb, Se, Sn e Tl, respetivamente. Dito isto, é necessário fazer estudos de lixiviação ao Tl, uma vez que, a concentração obtida foi acima do AET.

O elastómero, rolha de borracha Clorobutil, apresentou em meio de extração ácido uma concentração de Au de 0.15 $\mu\text{g. g}^{-1}$ e de Ru de 0.16 $\mu\text{g. g}^{-1}$. Como também, uma concentração de Sn de 7.55 $\mu\text{g. g}^{-1}$, em meio básico. Posto isto, é necessário efetuar estudos de lixiviação para o Sn e Ru.

O elastómero, rolha de borracha Bromobutil, apresentou apenas vestígios de Sn em meio ácido e básico de 0.47 e 3.18, respetivamente.

O silicone, utilizado como tubagem de enchimento, apresentou em meio de extração ácido concentrações de 2.81 e 2.65 $\mu\text{g. g}^{-1}$ para As e Tl, respetivamente. Como também, para o meio de extração com água purificada foram encontradas concentrações de 2.91, 0.78, 0.27 e 3.11 $\mu\text{g. g}^{-1}$ de As, Pb, Se e Tl, respetivamente. Por fim, para o meio de extração básico foram detetadas concentrações de 3.26, 0.71, 0.31, 3.95 e 2.65 $\mu\text{g. g}^{-1}$ para As, Pb, Se, Sn e Tl, respetivamente. Como o cálculo do AET só é aplicável a A.P., não foi calculado para o silicone. Com base nos resultados obtidos, é aconselhável a realização de um estudo de lixiviáveis, porque para cerca de 2g de material ou 3 cm^2 foram extraídas quantidades elevadas de elementos de Classe 1, como o As e o Pb, e de Classe 2B como o Tl, que possui um PDE reduzido.

4.3.2. Material de Acondicionamento Primário Vítreo

O Frasco de vidro de Tipo I contém, em meio de extração ácido, concentrações de 0.08 e 2.35 $\mu\text{g. g}^{-1}$ para Ag e Sn, respetivamente. Como também, quantidade de Sn em meio básico de 7.51 $\mu\text{g. g}^{-1}$. Dito isto, será necessário realizar um estudo de lixiviáveis para a Ag e Sn, visto que, estão em concentrações superiores ao AET. O Frasco de Tipo III *âmbar*, apresentou apenas uma concentração de Sn de 3.53 $\mu\text{g. g}^{-1}$, em meio ácido.

Apesar do que foi dito anteriormente, As não foi detetado em nenhum meio de extração. A concentração de Ag encontrada é consistente com a encontrada na literatura (**Tabela 2-17**).

4.3.3. Material de Acondicionamento Primário Metálico

A cápsula de Alumínio, apresentou em meio de extração ácido, concentrações de 0.20, 0.17, 0.77 $\mu\text{g. g}^{-1}$ de Au, Ru e Sn, respectivamente. No meio de extração com água purificada foram encontradas concentrações de 0.15 e 1.37 de Au e Sn, respectivamente. Em meio de extração básico foram encontradas concentrações de 0.48, 0.53, 1.09, 0.16, 1.28, 0.95, 18.8, 0.56 e 0.07 $\mu\text{g. g}^{-1}$ de As, Cu, Pt, Ru, Sb, Se, Sn, Tl e V, respectivamente. Será necessário, realizar um estudo de lixiviáveis para o Sn, Pt e Tl.

A tampa de Alumínio, apresenta concentrações em meio de extração com água Purificada de 0.97 $\mu\text{g. g}^{-1}$ de Sn. Em meio de extração básico encontraram-se concentrações de 0.55, 0.90, 1.21, 1.51, 1.13, 21.57, 0.66 e 0.08 $\mu\text{g. g}^{-1}$ para As, Cu, Pt, Sb, Se, Sn, Tl e V, respectivamente. A presença de As, Cu e Sb era esperada devido à literatura consultada.

Em bisnagas de alumínio da Sociedade artística com a antiga formulação do verniz, foram encontradas concentrações, em meio de extração básico, de 0.26, 0.64, 0.86, 0.63, 10.4 e 0.52 $\mu\text{g. g}^{-1}$ para os elementos As, Pt, Sb, Se, Sn e Tl, respectivamente. No caso da nova formulação, foram encontradas concentrações, em meio básico, de 0.49, 0.76, 0.93, 0.53, 14.34 e 0.57 $\mu\text{g. g}^{-1}$ para os elementos As, Pt, Sb, Se, Sn e Tl, respectivamente.

Por fim, nas bisnagas da Alltub, encontraram-se concentrações de 0.22, 1.36, 1.11, 1.36, 0.52, 17.64 e 0.10 $\mu\text{g. g}^{-1}$ para os elementos As, Mo, Pt, Sb, Se, Sn e V, em meio de extração básico, respectivamente.

O Aço Inoxidável 316 L (SS 316L), apresentou concentrações de Pb de 132.2, 25.1 e 34,5 $\mu\text{g. g}^{-1}$ em meio ácido, com água purificada e básico, respectivamente. Como também, Sn em concentrações de 2.54 $\mu\text{g. g}^{-1}$ em meio básico.

Como foi referido anteriormente, o cálculo do AET só é aplicável a A.P., logo não foi calculado para o Aço. Com base nos resultados obtidos, é aconselhável a realização de um estudo de lixiviáveis, porque para cerca de 1g de material ou 1,9 cm^2 foram extraídas quantidades excessivas de Pb, elemento de Classe 1, que possui um PDE reduzido.

O Pb é amplamente utilizado na indústria, ao ser adicionado este aumenta a dureza e resistência mecânica, protegendo a liga do desgaste. Também é encontrado, em soldaduras com o Sn em proporções variáveis de acordo com o ponto de fusão requerido [89].

Tabela 4-4 – Resultados dos ensaios de extração e respetivos AET, para os elementos Ag, As, Au, Ba, Cd, Co, Cr, Cu, Hg, Ir, Li e Mo, nos vários materiais em estudo. ¹Meio de Extração; ²Concentração dos elementos em µg.g⁻¹. ³Bisnaga da Sociedade Artística com formulação antiga do verniz. ⁴Bisnaga da Sociedade Artística com a nova formulação do verniz.

A.P.	M.E ¹	Ag		As		Au		Ba		Cd		Co		Cr		Cu		Hg		Ir		Li		Mo	
		[C] ²	AET	[C]	AET	[C]	AET	[C]	AET	[C]	AET	[C]	AET	[C]	AET	[C]	AET	[C]	AET	[C]	AET	[C]	AET	[C]	AET
Rolha de Clorobutil	pH 3	<LOD	0,07	<LOD	0,11	0,15	0,72	<LOD	5,06	<LOD	0,01	<LOD	0,04	<LOD	7,95	<LOD	2,17	<LOD	0,02	<LOD	0,07	<LOD	1,81	<LOD	10,8
	A.P	<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD			
	pH 9	<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD			
Rolha de Bromobutil	pH 3	<LOD	0,07	<LOD	0,11	<LOD	0,71	<LOD	4,97	<LOD	0,01	<LOD	0,04	<LOD	7,81	<LOD	2,13	<LOD	0,02	<LOD	0,07	<LOD	1,78	<LOD	10,65
	A.P	<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD			
	pH 9	<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD			
Frasco de Tipo I	pH 3	<LOD	0,02	<LOD	0,02	<LOD	0,16	<LOD	1,10	<LOD	0,003	<LOD	0,01	<LOD	1,73	<LOD	0,47	<LOD	0,004	<LOD	0,02	<LOD	0,39	<LOD	2,36
	A.P	<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD			
	pH 9	0,08		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD			
Cápsula Alumínio	pH 3	<LOD	0,17	<LOD	0,26	0,20	1,73	<LOD	12,1	<LOD	0,03	<LOD	0,09	<LOD	19,0	<LOD	5,19	<LOD	0,05	<LOD	0,17	<LOD	4,32	<LOD	25,9
	A.P	<LOD		<LOD		0,15		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD	
	pH 9	<LOD		0,48		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		0,53		<LOD	
Frasco de HDPE	pH 3	<LOD	625,4	<LOD	20,8	<LOD	138,9	<LOD	1,9E3	<LOD	6,95	<LOD	69,5	<LOD	1,5E4	<LOD	4,2E3	<LOD	41,7	<LOD	138,9	<LOD	2,55E ₃	<LOD	1,39E ₄
	A.P	<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD	
	pH 9	<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD	
Frasco de LDPE	pH 3	<LOD	85,2	<LOD	8,52	0,15	56,8	<LOD	795,6	<LOD	2,84	<LOD	28,4	<LOD	6,3E3	<LOD	1,7E3	<LOD	17,0	<LOD	56,8	<LOD	312,6	<LOD	1,7E3
	A.P	<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD	
	pH 9	<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD	
Frasco de PE	pH 3	<LOD	134,5	<LOD	13,4	<LOD	89,6	<LOD	1,3E3	<LOD	4,48	<LOD	44,9	<LOD	9,8E3	<LOD	2,7E3	<LOD	26,9	<LOD	89,6	<LOD	493,1	<LOD	2,7E3
	A.P	<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD	
	pH 9	<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD	
Frasco de tipo III	pH 3	<LOD	2,34	<LOD	0,23	<LOD	1,56	<LOD	21,8	<LOD	0,08	<LOD	0,78	<LOD	171,7	<LOD	46,8	<LOD	0,47	<LOD	1,56	<LOD	8,58	<LOD	46,8
	A.P	<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD	
	pH 9	<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD	
Frasco de PET	pH 3	<LOD	3,27	2,76	0,33	<LOD	2,18	<LOD	30,6	<LOD	0,11	<LOD	1,09	<LOD	240,2	<LOD	65,5	<LOD	0,65	<LOD	2,18	<LOD	12,0	<LOD	65,5
	A.P	<LOD		2,83		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD	
	pH 9	<LOD		3,19		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD	
Tampa Astra	pH 3	<LOD	21,1	<LOD	2,12	<LOD	14,1	<LOD	197,9	<LOD	0,71	<LOD	7,07	<LOD	1,5E3	<LOD	424,2	<LOD	4,24	<LOD	14,1	<LOD	77,7	<LOD	424,2
	A.P	<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD	
	pH 9	<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD	
Tampa Alumínio	pH 3	<LOD	182,4	<LOD	18,2	<LOD	121,6	<LOD	1,7E3	<LOD	6,08	<LOD	60,8	<LOD	1,3E4	<LOD	3,6E3	<LOD	36,5	<LOD	121,6	<LOD	668,8	<LOD	3,6E3
	A.P	<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD	
	pH 9	<LOD		0,55		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		0,90		<LOD	
Tampa Astra PE/PET	pH 3	<LOD	17,2	<LOD	1,72	<LOD	11,5	<LOD	160,8	<LOD	0,57	<LOD	5,74	<LOD	1,3E3	<LOD	344,5	<LOD	3,45	<LOD	11,5	<LOD	63,2	<LOD	344,5
	A.P	<LOD		2,85		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD	
	pH 9	<LOD		3,28		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD	
Tampa CRC	pH 3	<LOD	34,8	2,79	3,48	<LOD	23,2	<LOD	325,4	<LOD	1,16	<LOD	11,6	<LOD	2,5E3	<LOD	697,3	<LOD	6,97	<LOD	23,2	<LOD	127,8	<LOD	697,3
	A.P	<LOD		2,80		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD	
	pH 9	<LOD		3,38		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD	
Bisnaga de Alumínio S.A v1 ³	pH 3	<LOD	23,4	<LOD	2,34	<LOD	15,6	<LOD	218,1	<LOD	0,78	<LOD	7,79	<LOD	1,7E3	<LOD	467,4	<LOD	4,67	<LOD	15,6	<LOD	85,7	<LOD	467,4
	A.P	<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD	
	pH 9	<LOD		<LOD		0,26		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD	
Bisnaga de Alumínio S.A v2 ⁴	pH 3	<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD	
	A.P	<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD	
	pH 9	<LOD		<LOD		0,49		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD	
Bisnaga de Alumínio Allub	pH 3	<LOD	154,4	<LOD	15,4	<LOD	102,9	<LOD	1,4E3	<LOD	5,15	<LOD	51,5	<LOD	1,1E4	<LOD	3,0E3	<LOD	30,8	<LOD	102,9	<LOD	565,9	<LOD	3,0E3
	A.P	<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD	
	pH 9	<LOD		0,22		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD		<LOD	

Tabela 4-5 - Resultados dos ensaios de extração e respetivos AET, para os elementos Ag, As, Au, Ba, Cd, Co, Cr, Cu, Hg, Ir, Li e Mo, nos vários materiais em estudo.

(Continuação).

A.P.	M.E ¹	Ag		As		Au		Ba		Cd		Co		Cr		Cu		Hg		Ir		Li		Mo	
SS 316L	pH 3	<LOD	-	<LOD	-	<LOD	-	<LOD	-	<LOD	-	<LOD	-	<LOD	-	<LOD	-	<LOD	-	<LOD	-	<LOD	-	<LOD	-
	A.P	<LOD	-	<LOD	-	<LOD	-	<LOD	-	<LOD	-	<LOD	-	<LOD	-	<LOD	-	<LOD	-	<LOD	-	<LOD	-	<LOD	-
	pH 9	<LOD	-	<LOD	-	<LOD	-	<LOD	-	<LOD	-	<LOD	-	<LOD	-	<LOD	-	<LOD	-	<LOD	-	<LOD	-	<LOD	-
Silicone	pH 3	<LOD	-	2,81	-	<LOD	-	<LOD	-	<LOD	-	<LOD	-	<LOD	-	<LOD	-	<LOD	-	<LOD	-	<LOD	-	<LOD	-
	A.P	<LOD	-	2,91	-	<LOD	-	<LOD	-	<LOD	-	<LOD	-	<LOD	-	<LOD	-	<LOD	-	<LOD	-	<LOD	-	<LOD	-
	pH 9	<LOD	-	3,26	-	<LOD	-	<LOD	-	<LOD	-	<LOD	-	<LOD	-	<LOD	-	<LOD	-	<LOD	-	<LOD	-	<LOD	-

Tabela 4-6 - Resultados dos ensaios de extração e respetivos AET, para os elementos Ni, Os, Pb, Pd, Pt, Rh, Ru, Sb, Se, Sn, Ti e V, nos vários materiais em estudo. ¹Meio de

Extração; ²Concentração dos elementos em µg.g⁻¹.

A.P.	M.E ¹	Ni		Os		Pb		Pd		Pt		Rh		Ru		Sb		Se		Sn		Ti		V	
		[C] ²	AET	[C]	AET	[C]	AET	[C]	AET	[C]	AET	[C]	AET	[C]	AET	[C]	AET	[C]	AET	[C]	AET	[C]	AET	[C]	AET
Rolha de Clorobutil	pH 3	<LOD	0,14	<LOD	0,07	<LOD	0,04	<LOD	0,07	<LOD	0,07	<LOD	0,07	0,16	0,07	<LOD	0,65	<LOD	0,58	<LOD	4,34	<LOD	0,06	<LOD	0,07
	A.P	<LOD	0,14	<LOD	0,07	<LOD	0,04	<LOD	0,07	<LOD	0,07	<LOD	0,07	<LOD	0,07	<LOD	0,65	<LOD	0,58	<LOD	4,34	<LOD	0,06	<LOD	0,07
	pH 9	<LOD	0,14	<LOD	0,07	<LOD	0,04	<LOD	0,07	<LOD	0,07	<LOD	0,07	<LOD	0,07	<LOD	0,65	<LOD	0,58	<LOD	4,34	<LOD	0,06	<LOD	0,07
Rolha de Bromobutil	pH 3	<LOD	0,14	<LOD	0,07	<LOD	0,04	<LOD	0,07	<LOD	0,07	<LOD	0,07	<LOD	0,07	<LOD	0,64	<LOD	0,57	<LOD	4,26	<LOD	0,06	<LOD	0,07
	A.P	<LOD	0,14	<LOD	0,07	<LOD	0,04	<LOD	0,07	<LOD	0,07	<LOD	0,07	<LOD	0,07	<LOD	0,64	<LOD	0,57	<LOD	4,26	<LOD	0,06	<LOD	0,07
	pH 9	<LOD	0,14	<LOD	0,07	<LOD	0,04	<LOD	0,07	<LOD	0,07	<LOD	0,07	<LOD	0,07	<LOD	0,64	<LOD	0,57	<LOD	4,26	<LOD	0,06	<LOD	0,07
Frasco de Tipo I	pH 3	<LOD	0,03	<LOD	0,02	<LOD	0,01	<LOD	0,02	<LOD	0,02	<LOD	0,02	<LOD	0,02	<LOD	0,14	<LOD	0,13	<LOD	2,35	<LOD	0,01	<LOD	0,02
	A.P	<LOD	0,03	<LOD	0,02	<LOD	0,01	<LOD	0,02	<LOD	0,02	<LOD	0,02	<LOD	0,02	<LOD	0,14	<LOD	0,13	<LOD	2,35	<LOD	0,01	<LOD	0,02
	pH 9	<LOD	0,03	<LOD	0,02	<LOD	0,01	<LOD	0,02	<LOD	0,02	<LOD	0,02	<LOD	0,02	<LOD	0,14	<LOD	0,13	<LOD	2,35	<LOD	0,01	<LOD	0,02
Cápsula Alumínio	pH 3	<LOD	0,35	<LOD	0,17	<LOD	0,09	<LOD	0,17	<LOD	0,17	<LOD	0,17	0,17	0,17	<LOD	1,56	<LOD	1,38	<LOD	2,77	<LOD	0,14	<LOD	0,17
	A.P	<LOD	0,35	<LOD	0,17	<LOD	0,09	<LOD	0,17	<LOD	0,17	<LOD	0,17	<LOD	0,17	<LOD	1,56	<LOD	1,38	<LOD	2,77	<LOD	0,14	<LOD	0,17
	pH 9	<LOD	0,35	<LOD	0,17	<LOD	0,09	<LOD	0,17	<LOD	0,17	<LOD	0,17	<LOD	0,17	<LOD	1,56	<LOD	1,38	<LOD	2,77	<LOD	0,14	<LOD	0,17
Frasco de HDPE	pH 3	<LOD	277,9	<LOD	138,9	<LOD	6,95	<LOD	138,9	<LOD	138,9	<LOD	138,9	<LOD	138,9	<LOD	1,6E3	<LOD	208,5	<LOD	8,3E3	<LOD	11,1	<LOD	138,9
	A.P	<LOD	277,9	<LOD	138,9	<LOD	6,95	<LOD	138,9	<LOD	138,9	<LOD	138,9	<LOD	138,9	<LOD	1,6E3	<LOD	208,5	<LOD	8,3E3	<LOD	11,1	<LOD	138,9
	pH 9	<LOD	277,9	<LOD	138,9	<LOD	6,95	<LOD	138,9	<LOD	138,9	<LOD	138,9	<LOD	138,9	<LOD	1,6E3	<LOD	208,5	<LOD	8,3E3	<LOD	11,1	<LOD	138,9
Frasco de LDPE	pH 3	<LOD	113,6	<LOD	56,8	8,08	2,84	<LOD	56,8	<LOD	56,8	<LOD	56,8	<LOD	56,8	<LOD	681,9	<LOD	85,2	<LOD	0,99	<LOD	4,55	<LOD	56,8
	A.P	<LOD	113,6	<LOD	56,8	8,08	2,84	<LOD	56,8	<LOD	56,8	<LOD	56,8	<LOD	56,8	<LOD	681,9	<LOD	85,2	<LOD	0,99	<LOD	4,55	<LOD	56,8
	pH 9	<LOD	113,6	<LOD	56,8	8,08	2,84	<LOD	56,8	<LOD	56,8	<LOD	56,8	<LOD	56,8	<LOD	681,9	<LOD	85,2	<LOD	0,99	<LOD	4,55	<LOD	56,8
Frasco de PE	pH 3	<LOD	179,3	<LOD	89,6	<LOD	4,48	<LOD	89,6	<LOD	89,6	<LOD	89,6	<LOD	89,6	<LOD	1,0E3	<LOD	134,5	<LOD	<LOD	<LOD	7,17	<LOD	89,6
	A.P	<LOD	179,3	<LOD	89,6	<LOD	4,48	<LOD	89,6	<LOD	89,6	<LOD	89,6	<LOD	89,6	<LOD	1,0E3	<LOD	134,5	<LOD	<LOD	<LOD	7,17	<LOD	89,6
	pH 9	<LOD	179,3	<LOD	89,6	<LOD	4,48	<LOD	89,6	<LOD	89,6	<LOD	89,6	<LOD	89,6	<LOD	1,0E3	<LOD	134,5	<LOD	<LOD	<LOD	7,17	<LOD	89,6
Frasco de tipo III	pH 3	<LOD	3,12	<LOD	1,56	<LOD	0,08	<LOD	1,56	<LOD	1,56	<LOD	1,56	<LOD	1,56	<LOD	18,7	<LOD	2,34	<LOD	<LOD	<LOD	0,12	<LOD	1,56
	A.P	<LOD	3,12	<LOD	1,56	<LOD	0,08	<LOD	1,56	<LOD	1,56	<LOD	1,56	<LOD	1,56	<LOD	18,7	<LOD	2,34	<LOD	<LOD	<LOD	0,12	<LOD	1,56
	pH 9	<LOD	3,12	<LOD	1,56	<LOD	0,08	<LOD	1,56	<LOD	1,56	<LOD	1,56	<LOD	1,56	<LOD	18,7	<LOD	2,34	<LOD	<LOD	<LOD	0,12	<LOD	1,56
Frasco de PET	pH 3	<LOD	4,36	<LOD	2,18	<LOD	0,11	<LOD	2,18	<LOD	2,18	<LOD	2,18	<LOD	2,18	<LOD	1,08	<LOD	3,27	<LOD	<LOD	<LOD	2,65	<LOD	2,18
	A.P	<LOD	4,36	<LOD	2,18	<LOD	0,11	<LOD	2,18	<LOD	2,18	<LOD	2,18	<LOD	2,18	<LOD	1,08	<LOD	3,27	<LOD	<LOD	<LOD	2,65	<LOD	2,18
	pH 9	<LOD	4,36	<LOD	2,18	<LOD	0,11	<LOD	2,18	<LOD	2,18	<LOD	2,18	<LOD	2,18	<LOD	1,08	<LOD	3,27	<LOD	<LOD	<LOD	2,65	<LOD	2,18
Tampa Astra	pH 3	<LOD	28,3	<LOD	14,1	<LOD	1,41	<LOD	14,1	<LOD	14,1	<LOD	14,1	<LOD	14,1	<LOD	169,7	<LOD	21,1	<LOD	<LOD	<LOD	1,13	<LOD	14,1
	A.P	<LOD	28,3	<LOD	14,1	<LOD	1,41	<LOD	14,1	<LOD	14,1	<LOD	14,1	<LOD	14,1	<LOD	169,7	<LOD	21,1	<LOD	<LOD	<LOD	1,13	<LOD	14,1
	pH 9	<LOD	28,3	<LOD	14,1	<LOD	1,41	<LOD	14,1	<LOD	14,1	<LOD	14,1	<LOD	14,1	<LOD	169,7	<LOD	21,1	<LOD	<LOD	<LOD	1,13	<LOD	14,1
Tampa Alumínio	pH 3	<LOD	243,2	<LOD	121,6	<LOD	6,08	<LOD	121,6	<LOD	121,6	<LOD	121,6	<LOD	121,6	<LOD	1,5E3	<LOD	182,4	<LOD	0,97	<LOD	9,73	<LOD	121,6
	A.P	<LOD	243,2	<LOD	121,6	<LOD	6,08	<LOD	121,6	<LOD	121,6	<LOD	121,6	<LOD	121,6	<LOD	1,5E3	<LOD	182,4	<LOD	0,97	<LOD	9,73	<LOD	121,6
	pH 9	<LOD	243,2	<LOD	121,6	<LOD	6,08	<LOD	121,6	<LOD	121,6	<LOD	121,6	<LOD	121,6	<LOD	1,5E3	<LOD	182,4	<LOD	0,97	<LOD	9,73	<LOD	121,6
Tampa Astra PE/PET	pH 3	<LOD	22,9	<LOD	11,5	<LOD	0,72	<LOD	11,5	<LOD	11,5	<LOD	11,5	<LOD	11,5	<LOD	137,8	<LOD	17,2	<LOD	<LOD	<LOD	2,78	<LOD	11,5
	A.P	<LOD	22,9	<LOD	11,5	<LOD	0,72	<LOD	11,5	<LOD	11,5	<LOD	11,5	<LOD	11,5	<LOD	137,8	<LOD	17,2	<LOD	<LOD	<LOD	2,78	<LOD	11,5
	pH 9	<LOD	22,9	<LOD	11,5	<LOD	0,72	<LOD	11,5	<LOD	11,5	<LOD	11,5	<LOD	11,5	<LOD	137,8	<LOD	17,2	<LOD	<LOD	<LOD	2,78	<LOD	11,5

Tabela 4-7 - Resultados dos ensaios de extração e respectivos AET, para os elementos Ni, Os, Pb, Pd, Pt, Rh, Ru, Sb, Se, Sn, Ti e V, nos vários materiais em estudo. ³ Bisnaga da Sociedade Artística com formulação antiga do verniz. ⁴ Bisnaga da Sociedade Artística com a nova formulação do verniz. (Continuação)

A.P.	M.E ¹	Ni	Os	Pb	Pd	Pt	Rh	Ru	Sb	Se	Sn	Ti	V
Tampa CRC	pH 3	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	0,68	2,71	<LOD
	A.P	<LOD	<LOD	0,87	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	0,26	<LOD	2,66	<LOD
	pH 9	<LOD	<LOD	1,00	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	0,35	3,49	3,37	<LOD
Bisnaga de Alumínio S.A v1 ³	pH 3	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
	A.P	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
	pH 9	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	0,64	<LOD	<LOD	0,86	0,63	10,4	0,52	<LOD
Bisnaga de Alumínio S.A v2 ⁴	pH 3	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
	A.P	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
	pH 9	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	0,76	<LOD	<LOD	0,93	0,53	14,34	0,57	<LOD
Bisnaga de Alumínio Alltub	pH 3	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
	A.P	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
	pH 9	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	1,11	<LOD	<LOD	1,36	0,52	17,64	<LOD	0,10
SS 316L	pH 3	<LOD	<LOD	132,2	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
	A.P	<LOD	<LOD	25,1	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
	pH 9	<LOD	<LOD	34,6	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	2,54	<LOD	<LOD
Silicone	pH 3	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	2,65	<LOD
	A.P	<LOD	<LOD	0,78	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	0,27	<LOD	3,11	<LOD
	pH 9	<LOD	<LOD	0,71	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	0,31	3,95	2,65	<LOD

4.4. Preparação das Amostras para análise por ICP-OES

A preparação das amostras é o passo mais complicado e crucial na determinação de impurezas elementares por ICP-OES, sendo que o método selecionado deve minimizar as interferências para se obter bons resultados.

Os métodos de preparação de amostra, testados nos produtos em estudo, foram os seguintes:

- **Método 1:** Digestão com calor convencional a 115°C durante 150 minutos com digestão ácida de uma mistura 3:1 de $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{O}_2$;
- **Método 2:** Digestão com calor convencional a 115°C durante 150 minutos com digestão ácida com Água Régia 1:3 HCl/HNO_3 ;
- **Método 3:** Digestão com micro-ondas, 20 min até atingir os 170°C e 20 min a 170°C, com digestão ácida de uma mistura 3:1 de $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{O}_2$;
- **Método 4:** Digestão com micro-ondas, 20 min até atingir os 170°C e 20 min a 170°C, com digestão ácida com Água Régia 1:3 HCl/HNO_3 ;

Relativamente aos produtos semi-sólidos, foram testados ambos os métodos, tendo-se observado após o arrefecimento das amostras, em ambos, a formação de uma “camada” lipídica, à superfície. Este fenómeno, pode ser explicado pela proporção elevada de excipientes como a Vaselina, Parafina e Ceresina na constituição destes produtos. Como foi referido anteriormente, a viscosidade da amostra pode causar interferências físicas, aquando a análise por ICP-OES, o que se pode traduzir em maus resultados. Por esta razão, os métodos foram considerados inadequados, para a preparação deste tipo de produtos

Os mesmos métodos foram aplicados para produtos líquidos, tendo-se observado um resultado final semelhante para ambas digestões ácidas. Sendo este, amostras homogéneas devidamente digeridas. No fim, optou-se pela utilização do método 1, de forma a evitar a formação de gases de óxidos nitrosos.



Figura 4-3 – Formação da Camada Lipídica utilizando o Método 1.

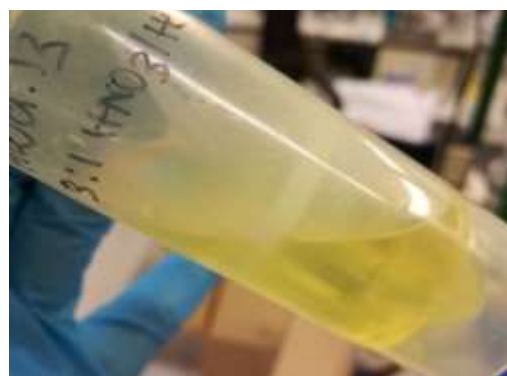


Figura 4-4 - Formação da Camada lipídica utilizando o Método 2.

Quando aplicados, estes métodos aos produtos sólidos, o resultado obtido foi uma digestão da amostra incompleta, heterogênea com deposição do produto no fundo dos frascos, como pode ser observado na **Figura 4-5**.

De uma forma geral, a qualidade da preparação da amostra foi sempre melhor, tanto utilizando o método 3 ou 4, comparativamente aos métodos 1 e 2. Relativamente ao problema observado nos produtos semi-sólidos, verificou-se o desaparecimento deste, como também, a diminuição da viscosidade das amostras, com a utilização do método 3 e 4 (**Figura 4-6**). O método escolhido, face aos resultados obtidos, foi o método 3, por apresentar uma menor viscosidade, maior transparência e por não formar gases de óxidos nitrosos, altamente tóxicos para o analista.

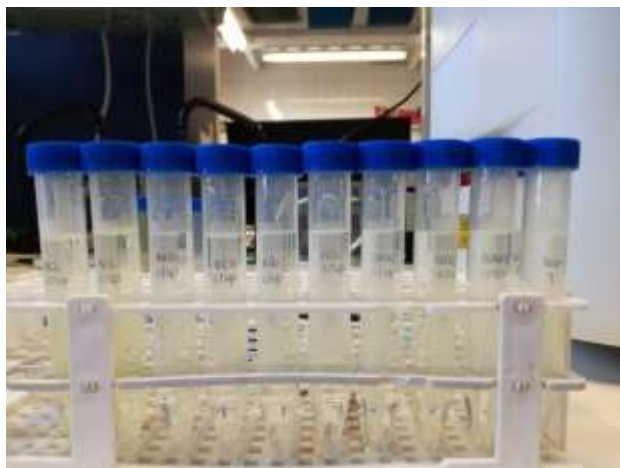


Figura 4-6 – Amostras de Produtos Semi-sólidos pelo Método 3.

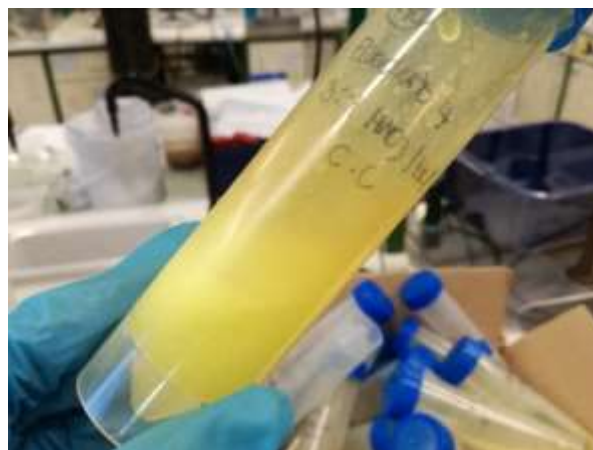


Figura 4-5 – Resultado da Preparação de um produto sólido, utilizando o método 2.

Por fim, na preparação de Produtos sólidos, foi optado pela utilização do método 3. A razão para tal escolha foi a tentativa de uniformizar os métodos de preparação, uma vez que não havia diferenças significativas entre o método 3 e 4. Dito isto, em todos os métodos de preparação de amostra verificou-se, após a digestão, a deposição de produto. Além, dos métodos descritos, foram testadas variações dos mesmos, seja por aumento da temperatura e duração do programa de digestão por micro-ondas, como também, por diferentes misturas para a digestão ácida. Concluiu-se que, a digestão completa

deste tipo de produtos só seria possível utilizando um sistema de micro-ondas com recipiente fechado. Visto que o sistema de digestão de micro-ondas utilizado é de recipiente aberto, isto é, os recipientes possuem uma válvula no topo para controlar a pressão interior, não permitiu atingir temperaturas acima dos 170°C que não levassem à perda de amostra por evaporação.

Relativamente, aos produtos na forma de Pó para Perfusão, optou-se por não se empregar nenhum método digestão, pois os resultados obtidos não foram melhores, que os obtidos através de uma simples dissolução em solução aquosa.

4.5. Determinação de I.E. em Produtos Farmacêuticos por ICP-OES

Como foi referido anteriormente, foram selecionados para cada forma farmacêutica diferente, 4 produtos considerados de maior risco, tendo-se procedido à sua análise. A conformidade de cada produto com a diretriz ICH Q3D, é assegurada pelo cálculo de uma concentração limite, com base no PDE do elemento e a dose diária máxima do produto (**equação 2-2**). A concentração limite, foi calculada para o limite de segurança de 30% do PDE.

Medidas de controlo de qualidade interno como, a preparação e análise de ensaios “brancos” em paralelo com as amostras, o uso de padrões de controlo entre diferentes dias de análise e o uso do método de adição padrão para verificar a recuperação do *spike*. O método de adição padrão é crucial para verificar as interferências da matriz e o impacto do método de preparação da amostra na determinação dos elementos. Dito isto, em **Anexo B**, é possível observar os valores de recuperação do *spike* obtidos.

4.5.1. Determinação de I.E. em produtos na forma de Pó para Perfusão

Relativamente aos produtos na forma de Pó para perfusão, na constituição do produto N, o único excipiente de risco seria o Hidróxido de sódio, por ser uma matéria-prima de origem mineral e sobre qual não havia informação sobre o uso de I.E. na sua produção. No entanto é utilizada em quantidades reduzidas não se esperando a presença de I.E. em quantidades significadas. O resultado obtido foi ao encontro do esperado.

Relativamente ao produto O, não foi disponibilizada informação suficiente referente ao uso de I.E. na produção das suas matérias-primas, tendo sido, estas consideradas críticas. Após a análise, verificou-se que fazia parte da sua composição, As, Pt, Se e Sn em concentrações de 1.38, 0.74, 3.20 e 1.71 $\mu\text{g. g}^{-1}$, respetivamente. Todos estes elementos estão em concentrações inferiores à concentração limite, logo estão de acordo com os requisitos da diretriz.

Por fim, na composição do produto M, havia a possibilidade de se encontrar Cr, visto que, é utilizado como catalisador na produção do ingrediente ativo, tendo sido considerada esta uma matéria-prima de risco. Após análise, verificou-se que este elemento não se encontrava no produto final, isto pode-se dever à eficiência dos métodos de recuperação de catalisador implementados pelo fabricante do ingrediente ativo. Dito isto, foram encontrados os elementos Se e Sn em concentrações de 1.59 e 1.06 $\mu\text{g. g}^{-1}$, respetivamente, a concentrações abaixo do limite.

Os resultados obtidos podem ser consultados na **Tabela 4-8**.

Tabela 4-8 – Concentração, em $\mu\text{g.g}^{-1}$, nos produtos na forma de Pó para Perfusão.

Elementos	Produto N		Produto O		Produto M	
	[C] _{obtida}	[C] _{limite}	[C] _{obtida}	[C] _{limite}	[C] _{obtida}	[C] _{limite}
Ag	<LOD	1,25	<LOD	3	<LOD	18,75
As	<LOD	1,875	1,38	4,5	<LOD	28,125
Au	<LOD	12,5	<LOD	30	<LOD	187,5
Ba	<LOD	87,5	<LOD	210	<LOD	1312,5
Cd	<LOD	0,25	<LOD	0,6	<LOD	3,75
Co	<LOD	0,625	<LOD	1,5	<LOD	9,375
Cr	<LOD	137,5	<LOD	330	<LOD	2062,5
Cu	<LOD	37,5	<LOD	90	<LOD	562,5
Hg	<LOD	0,375	<LOD	0,9	<LOD	5,625
Ir	<LOD	1,25	<LOD	3	<LOD	18,75
Li	<LOD	31,25	<LOD	75	<LOD	468,75
Mo	<LOD	187,5	<LOD	450	<LOD	2812,5
Ni	<LOD	2,5	<LOD	6	<LOD	37,5
Os	<LOD	1,25	<LOD	3	<LOD	18,75
Pb	<LOD	0,625	<LOD	1,5	<LOD	9,375
Pd	<LOD	1,25	<LOD	3	<LOD	18,75
Pt	<LOD	1,25	0,74	3	<LOD	18,75
Rh	<LOD	1,25	<LOD	3	<LOD	18,75
Ru	<LOD	1,25	<LOD	3	<LOD	18,75
Sb	<LOD	11,25	<LOD	27	<LOD	168,75
Se	<LOD	10	3,20	24	1,59	150
Sn	<LOD	75	1,71	180	1,06	1125
Tl	<LOD	1	<LOD	2,4	<LOD	15
V	<LOD	1,25	<LOD	3	<LOD	18,75

4.5.2. Determinação de I.E. em produtos na forma comprimidos c/ ou s/ revestimento e Cápsulas de Gelatina

Face aos produtos sólidos selecionados, na composição do Produto P encontram-se matérias-primas de risco, como o ingrediente ativo Cloridrato de Fluoxetina, por não haver informação referente ao uso de I.E. na sua produção. Como também, as Cápsulas de gelatina constituídas por corantes, dióxido de Titânio e gelatina e o estearato de Magnésio. Com base na literatura (**Tabela 2-4 a 2-7**), existe a possibilidade de se encontrar As, Pb, V, Ni, Ba, Mo, Cu, Sn, Cr na presença de dióxido de Titânio e Estearato de Magnésio. Após análise, detetou-se apenas As, Se e V, nas concentrações de 1.54, 2.45 e 0.37 $\mu\text{g. g}^{-1}$, respetivamente. Embora presentes, estes encontram-se abaixo da concentração limite, garantido a sua conformidade com a diretriz ICH Q3D.

Relativamente ao produto L, matérias-primas consideradas de risco como, o Estearato de Magnésio e o Talco, podem conter, segundo a literatura, Pb, As, Co, V, Ni, Li, Ba, Mo, Cu, Sn e Cr. Após análise, verificou-se que nenhum destes elementos foi detetado, colocando o produto em conformidade com ICH Q3D.

Na constituição do produto K e J existem matérias-primas de origem mineral, consideradas de risco, como o estearato de magnésio e o Dióxido de Titânio. Os elementos que se podem encontrar nestes referidos anteriormente, não se encontram em ambos os produtos, colocando estes em conformidade com ICH Q3D.

Por fim, na constituição do Produto I, podemos encontrar o ingrediente ativo Di-hidrato de Azitromicina produzido sinteticamente num processo catalisado por Pt. Além desta matéria-prima de risco, existem outras tais como, o estearato de magnésio e o Dióxido de Titânio, que podem conter os elementos referidos anteriormente. Dito isto, após analisado verificou-se que As e Se estão presentes em concentrações de 2.00 e 3.00 $\mu\text{g. g}^{-1}$, respetivamente.

Em suma, nenhuma forma sólida analisada revelou, I.E., em concentrações superiores ao limite. Os valores obtidos podem ser consultados na **Tabela 4-9**.

Tabela 4-9 - Concentração, em $\mu\text{g. g}^{-1}$, em produtos sólidos

Elementos	Produto P		Produto L		Produto K		Produto J		Produto I	
	[C] _{obtida}	[C] _{limite}	[C] _{obtida}	[C] _{limite}	[C] _{obtida}	[C] _{limite}	[C] _{obtida}	[C] _{limite}	[C] _{obtida}	[C] _{limite}
Ag	<LOD	750	<LOD	11,25	<LOD	30	<LOD	15	<LOD	30
As	1,84	75	<LOD	1,125	<LOD	3	<LOD	1,5	2,00	3
Au	<LOD	500	<LOD	7,5	<LOD	20	<LOD	10	<LOD	20
Ba	<LOD	7000	<LOD	105	<LOD	280	<LOD	140	<LOD	280
Cd	<LOD	25	<LOD	0,375	<LOD	1	<LOD	0,5	<LOD	1
Co	<LOD	250	<LOD	3,75	<LOD	10	<LOD	5	<LOD	10
Cr	<LOD	55000	<LOD	825	<LOD	2200	<LOD	1100	<LOD	2200
Cu	<LOD	15000	<LOD	225	<LOD	600	<LOD	300	<LOD	600
Hg	<LOD	150	<LOD	2,25	<LOD	6	<LOD	3	<LOD	6
Ir	<LOD	500	<LOD	7,5	<LOD	20	<LOD	10	<LOD	20
Li	<LOD	2750	<LOD	41,25	<LOD	110	<LOD	55	<LOD	110
Mo	<LOD	15000	<LOD	225	<LOD	600	<LOD	300	<LOD	600
Ni	<LOD	1000	<LOD	15	<LOD	40	<LOD	20	<LOD	40
Os	<LOD	500	<LOD	7,5	<LOD	20	<LOD	10	<LOD	20
Pb	<LOD	25	<LOD	0,375	<LOD	1	<LOD	0,5	<LOD	1
Pd	<LOD	500	<LOD	7,5	<LOD	20	<LOD	10	<LOD	20
Pt	<LOD	500	<LOD	7,5	<LOD	20	<LOD	10	<LOD	20
Rh	<LOD	500	<LOD	7,5	<LOD	20	<LOD	10	<LOD	20
Ru	<LOD	500	<LOD	7,5	<LOD	20	<LOD	10	<LOD	20
Sb	<LOD	6000	<LOD	90	<LOD	240	<LOD	120	<LOD	240
Se	2,48	750	<LOD	11,25	<LOD	30	<LOD	15	3,00	30
Sn	<LOD	30000	<LOD	450	<LOD	1200	<LOD	600	<LOD	1200
Tl	<LOD	40	<LOD	0,6	<LOD	1,6	<LOD	0,8	<LOD	1,6
V	0,37	500	<LOD	7,5	<LOD	20	<LOD	10	<LOD	20

4.5.3. Determinação de I.E. em produtos na forma de creme ou gel

Relativamente aos produtos semi-sólidos selecionados, na composição do Produto G, encontram-se matérias-primas de risco, como a água purificada, principal constituinte, que na altura da avaliação de risco foi considerado de risco pela falta de informação relativa à presença de I.E.. A parafina líquida foi considerada de risco por ser um sub-produto da Indústria Petroquímica. O óleo de amendoim apesar de ser de origem vegetal foi considerado de risco por não se saber se na sua produção foram adicionados catalisadores ou reagentes metálicos considerados I.E.. Por fim, tanto o ingrediente ativo, Gluconato de Cloro-Hexidina, como o excipiente álcool Cetoestearílico, foram considerados de risco por não ter sido disponibilizada informação suficiente para excluir a presença de I.E. nestes. Apesar do referido anteriormente, não foi encontrada nenhuma impureza elementar na sua composição acima do LOD.

O produto B, possui na composição água purificada e Parafina líquida, consideradas de risco pelas razões referidas anteriormente. Contém ainda, o ingrediente ativo Diclofenac Dietilamônio, e o excipiente Carbômero, foram considerados de risco por não ter sido disponibilizada informação suficiente para excluir a presença de I.E. nestes. O álcool Isopropílico, foi considerado de risco por ser um sub-produto da Indústria Petroquímica e o Oleato de Decilo por se saber que são utilizados catalisadores metálicos na sua produção. Apesar do referido anteriormente, não foi encontrada nenhuma impureza elementar na sua composição acima do LOD.

O produto E, foi considerado de risco porque apresenta na sua composição excipientes de origem mineral como os óxidos de Ferro e de Zinco e sub-produtos da Petroquímica como a Ceresina Branca. Como também, Monoestearato de Sorbitano, Polissorbato e Para-hidroxibenzoato de Propilo foram considerados de risco por não ter sido disponibilizada informação suficiente para excluir a presença de I.E. nestes. Após análise verificou-se que Pt e Sb estão presentes em concentrações de 5,80 e 7,21 $\mu\text{g. g}^{-1}$, respetivamente. Dito isto, o elemento Pt encontra-se a concentrações acima do limite de segurança.

Por fim temos o produto H, que foi considerado de risco por possuir matérias-primas de risco, referidas anteriormente, como também, o ingrediente ativo Aciclovir por não se saber se são utilizados catalisadores ou reagentes metálicos na sua produção, consideradas I.E. Porém, não foi encontrada, nenhuma I.E., em concentrações acima do LOD.

Em suma, nenhuma forma semi-sólida analisada revelou, I.E., em concentrações superiores ao limite. Os valores obtidos podem ser consultados na **Tabela 4-10**.

Tabela 4-10 - Concentração, em $\mu\text{g. g}^{-1}$, em produtos semi-sólidos

Elementos	Produto G		Produto B		Produto E		Produto H	
	[C] _{obtida}	[C] _{limite}	[C] _{obtida}	[C] _{limite}	[C] _{obtida}	[C] _{limite}	[C] _{obtida}	[C] _{limite}
Ag	<LOD	4,5	<LOD	2,8	<LOD	4,5	<LOD	4,5
As	<LOD	0,45	<LOD	0,3	<LOD	0,45	<LOD	0,45
Au	<LOD	3	<LOD	1,9	<LOD	3	<LOD	3
Ba	<LOD	42	<LOD	26,3	<LOD	42	<LOD	42
Cd	<LOD	0,15	<LOD	0,1	<LOD	0,15	<LOD	0,15
Co	<LOD	1,5	<LOD	0,9	<LOD	1,5	<LOD	1,5
Cr	<LOD	330	<LOD	206,3	<LOD	330	<LOD	330
Cu	<LOD	90	<LOD	56,3	<LOD	90	<LOD	90
Hg	<LOD	0,9	<LOD	0,6	<LOD	0,9	<LOD	0,9
Ir	<LOD	3	<LOD	1,9	<LOD	3	<LOD	3
Li	<LOD	16,5	<LOD	10,3	<LOD	16,5	<LOD	16,5
Mo	<LOD	90	<LOD	56,3	<LOD	90	<LOD	90
Ni	<LOD	6	<LOD	3,8	<LOD	6	<LOD	6
Os	<LOD	3	<LOD	1,9	<LOD	3	<LOD	3
Pb	<LOD	0,15	<LOD	0,1	<LOD	0,15	<LOD	0,15
Pd	<LOD	3	<LOD	1,9	<LOD	3	<LOD	3
Pt	<LOD	3	<LOD	1,9	5,80	3	<LOD	3
Rh	<LOD	3	<LOD	1,9	<LOD	3	<LOD	3
Ru	<LOD	3	<LOD	1,9	<LOD	3	<LOD	3
Sb	<LOD	36	<LOD	22,5	7,21	36	<LOD	36
Se	<LOD	4,5	<LOD	2,8	<LOD	4,5	<LOD	4,5
Sn	<LOD	180	<LOD	112,5	<LOD	180	<LOD	180
Tl	<LOD	0,24	<LOD	0,2	<LOD	0,24	<LOD	0,24
V	<LOD	3	<LOD	1,9	<LOD	3	<LOD	3

4.5.4. Determinação de I.E. em produtos na forma de solução oral ou cutânea

Face aos produtos líquidos selecionados, na composição do Produto A, encontram-se matérias-primas de risco, como o ingrediente ativo Levetiracetam e o excipiente Glicerol por não se saber se na sua produção foram adicionados catalisadores ou reagentes metálicos considerados I.E. O excipiente Acessulfamo de Potássio por utilizar catalisadores na sua produção, e os restantes pelas razões referidas anteriormente. Após análise verificou-se apenas Cu numa concentração de Cu de $0,09 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$. A composição do produto C é muito semelhante à sua forma semi-sólida, logo as matérias-primas de risco consideradas são as mesmas. Como era de esperar, as impurezas elementares encontradas foram as mesmas, Pt e Sb, foram encontradas em concentrações de $3,04$ e $5,17 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$, respetivamente. Dito isto, o elemento Pt encontra-se a concentrações acima do limite de segurança. Relativamente ao produto F, foi considerado de risco, por possuir excipientes de risco anteriormente referidos, como também, Sorbitol líquido devido à falta de informação para excluir a presença de I.E. na sua composição e produção. Dito isto, não foi encontrada, nenhuma I.E., em concentrações acima do LOD. Por fim temos o produto D, que foi considerado de risco por possuir matérias-primas de risco, referidas anteriormente, como também, cristais de ureia devido à falta de informação para excluir a presença de I.E. na sua composição e produção. Após análise não se verificou, nenhuma I.E., em concentrações acima do LOD.

Em suma, nenhuma forma líquida analisada revelou, I.E., em concentrações superiores ao limite. Os valores obtidos podem ser consultados na **Tabela 4-11**.

Tabela 4-11 - Concentração, em $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$, em produtos líquidos

Elementos	Produto A		Produto C		Produto F		Produto D	
	[C] _{obtida}	[C] _{limite}	[C] _{obtida}	[C] _{limite}	[C] _{obtida}	[C] _{limite}	[C] _{obtida}	[C] _{limite}
Ag	<LOD	15	<LOD	4,5	<LOD	75	<LOD	15
As	<LOD	1,5	<LOD	0,45	<LOD	7,5	<LOD	1,5
Au	<LOD	10	<LOD	3	<LOD	50	<LOD	10
Ba	<LOD	140	<LOD	42	<LOD	700	<LOD	140
Cd	<LOD	0,5	<LOD	0,15	<LOD	2,5	<LOD	0,5
Co	<LOD	5	<LOD	1,5	<LOD	25	<LOD	5
Cr	<LOD	1100	<LOD	330	<LOD	5500	<LOD	1100
Cu	0,09	300	<LOD	90	<LOD	1500	<LOD	300
Hg	<LOD	3	<LOD	0,9	<LOD	15	<LOD	3
Ir	<LOD	10	<LOD	3	<LOD	50	<LOD	10
Li	<LOD	55	<LOD	16,5	<LOD	275	<LOD	55
Mo	<LOD	300	<LOD	90	<LOD	1500	<LOD	300
Ni	<LOD	20	<LOD	6	<LOD	100	<LOD	20
Os	<LOD	10	<LOD	3	<LOD	50	<LOD	10
Pb	<LOD	0,5	<LOD	0,15	<LOD	2,5	<LOD	0,5
Pd	<LOD	10	<LOD	3	<LOD	50	<LOD	10
Pt	<LOD	10	3,04	3	<LOD	50	<LOD	10
Rh	<LOD	10	<LOD	3	<LOD	50	<LOD	10
Ru	<LOD	10	<LOD	3	<LOD	50	<LOD	10
Sb	<LOD	120	5,17	36	<LOD	600	<LOD	120
Se	<LOD	15	<LOD	4,5	<LOD	75	<LOD	15
Sn	<LOD	600	<LOD	180	<LOD	3000	<LOD	600
Tl	<LOD	0,8	<LOD	0,24	<LOD	4	<LOD	0,8
V	<LOD	10	<LOD	3	<LOD	50	<LOD	10

4.6. Determinação de I.E. em Água Purificada e Água para Preparações Injetáveis

Como foi referido anteriormente, o teste de condutividade pode ser suficiente para garantir os requerimentos de impurezas elementares delineados atualmente, dadas as condições referidas. Dito isto, os resultados obtidos da análise da água purificada e para preparações injetáveis podem ser consultados na **Tabela 4-12**.

Tabela 4-12 – Concentração, em mg. L⁻¹, de I.E. em Águas Farmacêuticas. ¹Concentração obtida.

[C] ¹	Ag	As	Au	Ba	Cd	Co	Cr	Cu	Hg	Ir	Li	Mo
Água Purificada	0,02	<LOD	0,02	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
Água p/injetáveis	<LOD	<LOD	0,02	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
[C]	Ni	Os	Pb	Pd	Pt	Rh	Ru	Sb	Se	Sn	Tl	V
Água Purificada	<LOD	<LOD	0,28	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	0,01
Água p/injetáveis	<LOD	<LOD	0,19	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	0,01

Na água purificada foram encontradas concentrações de Ag, Au e V, porém estas encontram-se no limiar da detetabilidade e muito aquém do limite de quantificação. Como tal, pode se desprezar a presença destes elementos. Foram também, encontradas concentrações de Pb consideráveis, mas estas são o resultado de interferências. Como a calibração do instrumento foi conseguida com soluções de diferentes características físicas (viscosidade), levaram um aumento do ruído de fundo que resultou num falso pico de intensidade. No mesmo dia, foi também analisada a Água Mili-Q do Laboratório, tendo-se verificado também um pico de Pb. Dito isto, esta água é analisada periodicamente, e nunca se encontra concentrações de Pb.

4.7. Validação do Método Analítico para o produto A 100 mg.L⁻¹, solução oral.

4.7.1. Linearidade

Como foi referido anteriormente, foram preparadas amostras com adição de 5 concentrações diferentes entre [50-150] % de J. J é a concentração limite que uma determinada impureza elementar pode estar presente no produto em questão. Dito isto, foram preparadas 4 soluções concentradas (A, B, C e D), e adicionou-se, consoante a concentração permitida (**Tabela 4-11**) e os LOD's (**Tabela 4-3**) anteriormente obtidos.

Os critérios de aceitação, selecionados para determinar se o método analítico é linear, dentro do intervalo de concentrações escolhidos, são os seguintes:

- O Coeficiente de Correlação (r) $\geq 0,99$;
- Uma Distribuição aleatória dos resíduos em torno de 0;
- Teste de *Fisher* para a Verificação da existência de um Declive Significativo ($F_1 > F_{\text{Tabelado}}$). Este teste permite saber se existe correlação entre a concentração das amostras preparadas e o resultado da intensidade obtida. O valor de *Fisher* tabelado, é o mesmo para todos os elementos, dito isto $F_{(1,13)} = 6,41$ para um intervalo de confiança de 97,5%.

Considerando estes critérios, os resultados obtidos, podem ser consultados na **Tabela 4-13**. Os dados obtidos e utilizados para a validação da linearidade e dos outros parâmetros podem ser consultados no **Anexo C**.

Tabela 4-13 - Resultados obtidos para a validação da Linearidade

Elemento	Equação da Reta	Coeficiente de Correlação (r)	Teste de <i>Fisher</i> (F_1)	Resultado	
				Validado	Não validado
Ag	$Y=4,86E3x+2,84E3$	0,744	16,12		X
As	$Y=6,17E4x+9,27E3$	0,991	7,03E2	X	
Au	$Y=4,03E5x+9,16E3$	0,993	9,36E2	X	
Ba	$Y=1,41E8x-7,35E6$	0,993	9,04E2	X	
Cd	$Y=3,52E6x-1,66E5$	0,992	7,65E2	X	
Co	$Y=1,64E6x-1,75E4$	0,995	1,30E3	X	
Cr	$Y=1,17E6x-2,95E4$	0,996	1,66E3	X	
Cu	$Y=3,69E4x-2,88E2$	0,996	1,72E3	X	
Hg	$Y=3,86E5x+5,59E4$	0,996	1,62E3	X	
Ir	$Y=6,95E5x+1,75E4$	0,990	6,68E2	X	
Li	$Y=8,79E5x-3,54E4$	0,998	4,01E4	X	
Mo	$Y=1,87E6x-1,25E5$	0,992	7,59E2	X	
Ni	$Y=1,10E6x-9,44E4$	0,992	8,42E3	X	
Os	$Y=7,57x-4,08$	0,992	4,48E3	X	
Pb	$Y=1,12x-0,27$	0,973	1,23E2		X
Pd	$Y=2,70E6x+8,50E4$	0,990	5,30E2	X	
Pt	$Y=1,06x-2,93E-2$	0,994	6,38E2	X	
Rh	$Y=1,57E6x+3,55E5$	0,980	2,90E2		X
Ru	$Y=4,48E5x+3,02E4$	0,980	3,03E2		X
Sb	$Y=1,06x-0,18$	0,999	2,29E4	X	
Se	$Y=1,85E5x-1,4E3$	0,990	6,12E2	X	
Sn	$Y=2,41E5x+6,38E4$	0,980	2,46E2		X
Tl	$Y=5,67E4x+8,60E3$	0,995	1,36E3	X	
V	$Y=3,73E5x-2,77E4$	0,993	8,95E2	X	

Relativamente às Distribuições dos Resíduos, estas podem ser consultadas em **Anexo D**, mas em suma, nenhum elemento apresentou qualquer tipo de padrão, em torno de 0.

Como se pode constatar os elementos Ag, Pb, Rh, Ru e Sn não são lineares, dito isto, a única razão pela qual não foram considerados lineares foi devido ao coeficiente de correlação ser < 0.99 , no entanto, acredita-se que se tratou de uma instabilidade destes elementos na solução

A gama de trabalho estabelecida é de:

- 0,84-2,52 mg.L⁻¹, correspondente a 50 e 150% de J, para os elementos As, Ba, Cd, Co, Cr, Cu, Hg, Li, Ni, Se, Tl e V;
- 1,38-4,15 mg.L⁻¹, correspondente a 50 e 150% de J, para os elementos Sb e Mo;
- 0,26-0,78 mg.L⁻¹, correspondente a 50 e 150% de J, para os elementos Au, Ir, Os, Pd e Pt;

4.7.2. Exatidão

O critério de aceitação selecionado para determinar se o método analítico é exato, dentro do intervalo de concentrações escolhidos, é a média da recuperação do elemento. Esta deve estar entre [70-150] % para 50, 100 e 150 % de J, tal como está definido no capítulo (233) da USP, os resultados obtidos podem ser consultados nas **Tabela 4-15 a 4-18**.

Como se pode constatar, destas Tabelas, os únicos elementos que não cumprem o critério, são a Ag e o Os. Quando o Os é aquecido, na presença de oxigénio, leva à formação de OsO₄, conhecido como ácido ósmico. Este tetraóxido é extremamente volátil, e acumula-se no sistema de introdução de amostra do ICP, causando efeito de memória, o que se traduz em resultados falsos com picos de intensidade elevados. No entanto, o que pode ser observado na **Tabela 4-17**, para as concentrações 50 e 100% de J, não foi ao encontro do esperado. As baixas recuperações obtidas não são características deste elemento, o que nos leva a pensar que ocorrer algum erro durante a análise. Dito isto, para a concentração 150% de J já é possível verificar o efeito de memória do Os.

Em (233) da USP, está definido que a Linearidade, a gama de trabalho e o limite de Quantificação, são demonstrados pelo cumprimento do critério de aceitação acima referido, desta forma, elementos como Pb, Rh, Ru e Sn que não cumpriram os requisitos da linearidade, podem ser considerados válidos.

A especificidade do método analítico, para os vários elementos, foi garantida pelo o cumprimento do critério de aceitação para a exatidão.

4.7.3. Limites de Detecção (LOD) e Quantificação (LOQ)

Os Limites de Detecção e Quantificação, foram estimados, a partir da reta da linearidade, utilizando a **equação 2-8**. Os resultados obtidos podem ser consultados na **Tabela 4-14**.

Um critério implícito para obter LOD e LOQ válidos para o estudo da validação do método analítico para o produto A, é que estes sejam abaixo da concentração limite estabelecida na **Tabela 4-11**. Desta forma, os elementos de Classe 1, As, Pb, Hg e Cd, como também, o Os, Tl e V, possuem LOD e LOQ acima da concentração limite.

Tabela 4-14 – Limites de Detecção e Quantificação

Elemento	Limite de Detecção (LOD) (mg. L ⁻¹)	Limite de Detecção (LOD) (µg. g ⁻¹)	Limite de Quantificação (LOQ) (mg. L ⁻¹)	Limite de Quantificação (LOQ) (µg. g ⁻¹)
Ag	0,39	16,9	1,19	51,6
As	0,29	12,6	0,89	38,6
Au	0,07	3,03	0,23	9,96
Ba	0,26	11,3	0,78	33,8
Cd	0,28	12,1	0,85	36,8
Co	0,22	9,53	0,65	28,2
Cr	0,19	8,23	0,57	24,7
Cu	0,18	7,80	0,57	24,7
Hg	0,19	8,23	0,58	25,1
Ir	0,09	3,90	0,27	11,7
Li	0,12	5,20	0,37	16,0
Mo	0,46	19,9	1,39	60,2
Ni	0,27	11,7	0,82	35,5
Os	4,39	1,90E2	13,3	5,76E2
Pb	0,34	14,73	1,04	45,1
Pd	0,10	4,33	0,31	13,4
Pt	0,11	4,76	0,33	14,3
Rh	0,14	6,06	0,42	18,2
Ru	0,13	5,63	0,41	17,76
Sb	0,33	14,3	1,00	43,3
Se	0,31	13,4	0,95	41,2
Sn	0,81	35,1	2,45	1,06E2
Tl	0,21	9,10	0,64	27,7
V	0,26	11,3	0,78	33,8

4.7.4. Precisão

Na Precisão foram avaliadas a repetibilidade do método e a Precisão Intermédia. Os critérios de aceitação, selecionados para determinar se o método analítico é Preciso, dentro do intervalo de concentrações escolhidos, são os seguintes:

- O Coeficiente de Variação da Repetibilidade tem de $\leq 20\%$;
- O coeficiente de Variação da Precisão Intermédia tem de $\leq 25\%$.

Considerando estes critérios, os resultados obtidos, podem ser consultados nas **Tabela 4-19 a 27**. O método analítico foi considerado preciso para todos os elementos, à exceção da Ag e Os.

Em suma, foi possível validar a determinação de Au, Ba, Co, Cr, Cu, Ir, Li, Mo, Ni, Pd, Pt, Rh, Ru, Sb, Se e Sn no produto A através deste método analítico. Relativamente aos elementos As, Pb, Hg, Cd, Tl e V, foi possível validar a sua linearidade, exatidão e precisão, no entanto, os limites de deteção e quantificação estimados para este método analítico são muito superiores à concentração limite para este produto, logo a determinação destes elementos não é adequada para o propósito.

Tabela 4-15- Resultados obtidos para a validação da Exatidão, para os elementos Ag, As, Au, Ba, Cd e Co.

Elemento	Ag			As			Au			Ba			Cd			Co		
Concentração	50%	100%	150%	50%	100%	150%	50%	100%	150%	50%	100%	150%	50%	100%	150%	50%	100%	150%
Recuperação (%)	103.56	153.10	-42.60	92.12	81.42	110.45	101.30	97.23	103.26	94.68	94.10	97.32	106.04	85.61	107.92	104.91	94.68	106.19
	23.23	76.61	-58.97	94.51	81.21	109.92	103.82	96.09	104.69	98.09	97.99	97.25	106.51	85.30	108.35	101.55	88.76	105.36
	151.04	71.79	-36.48	87.36	83.52	101.70	96.45	99.69	99.72	100.48	95.71	97.69	106.36	89.91	109.02	101.82	92.44	107.22
Média (%)	92.61	100.50	-46.01	91.33	82.05	107.36	100.52	97.67	102.55	97.75	95.94	97.42	106.30	86.94	108.43	102.76	91.96	106.26
Coeficiente de Variação (CV)	69.80	45.40	-25.30	3.99	1.56	4.57	3.73	1.88	2.50	2.98	2.04	0.25	0.23	2.96	0.51	1.82	3.25	0.88
Resultado	Não Validado			Validado			Validado			Validado			Validado			Validado		

Tabela 4-16 - Resultados obtidos para a validação da Exatidão, para os elementos Cr, Cu, Ir, Hg, Li, Mo.

Elemento	Cr			Cu			Ir			Hg			Li			Mo		
Concentração	50%	100%	150%	50%	100%	150%	50%	100%	150%	50%	100%	150%	50%	100%	150%	50%	100%	150%
Recuperação (%)	99.63	91.32	103.73	98.22	96.29	95.27	111.43	100.14	100.42	91.12	84.89	107.18	105.27	101.14	95.77	100.27	95.69	98.07
	106.48	90.24	101.76	97.22	96.26	104.04	102.52	100.93	101.97	87.79	85.30	105.08	102.55	105.98	94.56	98.19	100.78	94.68
	103.91	87.31	101.76	94.78	96.89	101.16	100.04	100.07	104.30	89.01	85.89	109.66	104.96	100.19	100.03	97.37	94.29	98.10
Média (%)	103.34	89.62	102.42	96.74	96.48	100.16	104.66	100.38	102.23	89.31	85.36	107.31	104.26	102.43	96.79	98.61	96.92	96.95
Coeficiente de Variação (CV)	3.35	2.31	1.11	1.83	0.36	4.46	5.73	0.48	1.91	1.88	0.59	2.14	1.43	3.03	2.97	1.52	3.52	2.03
Resultado	Validado			Validado			Validado			Validado			Validado			Validado		

Tabela 4-17 - Resultados obtidos para a validação da Exatidão, para os elementos Ni, Os, Pb, Pd, Pt e Rh.

Elemento	Ni			Os			Pb			Pd			Pt			Rh		
Concentração	50%	100%	150%	50%	100%	150%	50%	100%	150%	50%	100%	150%	50%	100%	150%	50%	100%	150%
Recuperação (%)	105.49	90.41	104.05	-	11.61	197.27	91.66	78.20	105.03	106.82	93.61	104.73	99.99	98.35	107.28	102.62	101.98	106.31
				837.74														
	108.00	91.03	105.81	-	10.54	221.92	98.08	84.93	112.95	115.96	100.06	101.02	104.70	91.78	101.70	94.29	91.54	106.37
				838.52														
	101.65	89.22	102.57	-	5.94	217.01	92.93	84.72	102.76	110.87	92.60	109.10	97.29	97.19	104.48	102.24	107.36	117.65
				847.30														
Média (%)	105.04	90.22	104.14	-	9.37	212.07	94.23	82.62	106.91	111.21	95.43	104.95	100.66	95.78	104.49	99.72	100.29	110.11
				841.18														
Coeficiente de Variação (CV)	3.05	1.02	1.56	-0.63	32.20	6.15	3.61	4.63	5.00	110.87	4.24	3.86	3.72	3.66	2.67	4.72	8.02	5.93
Resultado	Validado			Não validado			Validado			Validado			Validado			Validado		

Tabela 4-18 - Resultados obtidos para a validação da Exatidão, para os elementos Ru, Sb, Se, Sn, TI e V.

Elemento	Ru			Sb			Se			Sn			TI			V		
Concentração	50%	100%	150%	50%	100%	150%	50%	100%	150%	50%	100%	150%	50%	100%	150%	50%	100%	150%
Recuperação (%)	98.06	95.14	112.11	93.33	100.35	101.87	99.42	80.34	107.33	87.80	99.84	105.92	86.19	83.70	103.46	104.74	89.94	101.31
	95.48	94.05	105.86	92.56	101.33	101.57	102.15	80.40	113.30	85.85	97.95	104.44	87.53	83.98	103.93	101.53	88.47	93.04
	94.94	89.97	106.56	90.70	100.17	101.42	99.81	80.17	112.18	90.15	95.88	103.79	89.55	81.64	105.89	101.03	91.45	98.21
Média (%)	96.16	93.05	108.18	92.20	100.61	101.62	100.46	80.30	110.94	87.93	97.89	104.71	87.76	83.10	104.42	102.43	89.96	97.52
Coeficiente de Variação (CV)	1.73	2.93	3.17	1.47	0.62	0.23	1.47	0.15	2.86	2.45	2.02	1.04	1.93	1.54	1.23	1.97	1.65	4.28
Resultado	Validado			Validado			Validado			Validado			Validado			Validado		

Tabela 4-19 - Resultados obtidos para a validação da Precisão, para os elementos As, Ba e Cd.

Elemento	As				Ba			Cd		
NºAmostra	Concentração Teórica	Intensidade dia 1	Intensidade dia 2	Intensidade dia 3	Intensidade dia 1	Intensidade dia 2	Intensidade dia 3	Intensidade dia 1	Intensidade dia 2	Intensidade dia 3
1	1,68 mg. L ⁻¹	121250.97	159197.08	159997.97	253537917	306211483	322592981	6253199.90	7679868.49	7785943.58
2		119264.56	154971.06	174668.86	247187300	317281162	330893139	6324286.35	8175474.83	8659736.75
3		124389.59	153009.06	191938.88	271505170	311251602	339276575	7050208.95	7535245.93	9252135.30
4		141053.43	153563.19	191670.00	253853320	316886244	289866628	6813850.23	7796865.70	9308837.08
5		145121.60	158977.61	185689.91	283070713	322334120	337683102	7968805.58	7893251.04	8989544.85
6		140879.96	161249.59	187628.03	236381933	315221521	335598285	7279078.68	7919932.11	9381342.79
Média (n=6)	-	131993.35	156827.93	181932.27	256738885	315372938	326327043	6927035.38	7846071.46	8904827.85
Coeficiente de Variação (C.V) (n=6)	-	8.76	2.18	6.84	6.53	1.60	5.58	9.08	2.74	6.37
Média (n=18)	156917.85				299479622			7892644.90		
C.V da Repetibilidade (n=18)	6.38				4.87			6.39		
C.V da Precisão intermédia (n=18)	16.94				13.26			13.83		
Resultado	Validado				Validado			Validado		

Tabela 4-20 - Resultados obtidos para a validação da Precisão, para os elementos Co, Cr e Cu.

Elemento	Co				Cr			Cu		
NºAmostra	Concentração Teórica	Intensidade dia 1	Intensidade dia 2	Intensidade dia 3	Intensidade dia 1	Intensidade dia 2	Intensidade dia 3	Intensidade dia 1	Intensidade dia 2	Intensidade dia 3
1	1,68 mg. L ⁻¹	2982815.61	3697245.47	3768269.00	2034617.42	2479063.90	2504000.93	63149.28	75179.46	80496.08
2		3044599.47	3571832.86	4092453.03	2020076.03	2638407.12	2677001.83	61489.97	77431.92	87895.26
3		3160789.48	3605165.54	4348520.01	2113593.43	2522527.86	2987452.40	66025.04	78484.76	93496.71
4		3175293.75	3573836.14	3420817.37	1980699.20	2534524.64	2365416.26	64089.72	81846.79	71415.33
5		3507304.30	3685301.73	4422604.31	2475454.76	2604812.88	2869940.97	73784.87	82578.09	90795.87
6		3418209.19	3716371.71	4439180.65	2284321.28	2620736.82	2978125.82	66657.34	78369.12	85737.79
Média (n=6)	-	3204942.00	3647519.58	4085973.36	2144402.35	2570883.72	2733176.18	65643.36	79114.35	85062.86
Coeficiente de Variação (C.V) (n=6)	-	6.29	1.81	9.80	8.86	2.38	9.11	6.46	3.36	9.18
Média (n=18)	3646144.98				2482820.75			76606.86		
C.V da Repetibilidade (n=18)	7.17				7.42			6.99		
C.V da Precisão intermédia (n=18)	13.74				14.00			14.47		
Resultado	Validado				Validado			Validado		

Tabela 4-21 - Resultados obtidos para a validação da Precisão, para os elementos Hg, Li e Ni.

Elemento	Hg				Li			Ni		
NºAmostra	Concentração Teórica	Intensidade dia 1	Intensidade dia 2	Intensidade dia 3	Intensidade dia 1	Intensidade dia 2	Intensidade dia 3	Intensidade dia 1	Intensidade dia 2	Intensidade dia 3
1	1,68 mg. L ⁻¹	743782.98	888766.21	919419.67	1482991	1708899	1863204	1856873.07	2276796.28	2294321.11
2		749963.29	944788.01	990239.19	1463556	1877373	2011855	1870835.00	2271296.25	2482298.56
3		775569.86	933032.48	1083881.15	1547491	1851911	2129144	1968648.23	2260902.74	2749984.06
4		832376.21	898070.24	1094109.05	1620212	1933002	1713499	1900671.12	2208563.82	2149403.86
5		888805.48	934846.79	1063922.02	1466173	1941992	2135423	2133794.22	2358498.89	2624017.87
6		733325.54	941922.82	1042708.24	1493363	1806394	2071663	2110637.10	2341849.70	2692265.97
Média (n=6)	-	787303.89	923571.09	1032379.89	1506534	1855983	1990508	1966944.81	2290268.80	2501396.04
Coeficiente de Variação (C.V) (n=6)	-	7.76	2.59	6.44	3.98	4.54	8.19	6.05	2.34	9.12
Média (n=18)	914418.29				1784341			2252869.88		
C.V da Repetibilidade (n=18)	5.90				6.24			6.74		
C.V da Precisão intermédia (n=18)	14.47				15.12			13.44		
Resultado	Validado				Validado			Validado		

Tabela 4-22 - Resultados obtidos para a validação da Precisão, para os elementos Pb, Se e TI.

Elemento	Pb				Se			Ti		
NºAmostra	Concentração Teórica	Intensidade dia 1	Intensidade dia 2	Intensidade dia 3	Intensidade dia 1	Intensidade dia 2	Intensidade dia 3	Intensidade dia 1	Intensidade dia 2	Intensidade dia 3
1	1,68 mg. L ⁻¹	40638.90	54401.47	49707.26	348523.72	387547.82	410985.57	104237.17	129491.48	139885.01
2		41964.39	51511.37	54026.09	343894.66	416734.36	438325.07	107108.21	138046.00	147646.05
3		42179.55	51980.11	61851.85	343382.74	401621.35	489500.74	114491.16	137083.08	164602.50
4		43200.47	50083.83	70938.94	378678.94	402329.02	497159.05	119652.18	133690.38	173242.28
5		49795.30	52365.38	58216.95	413153.41	421547.17	480285.27	124170.98	135353.30	166481.45
6		47873.45	53670.20	59847.02	434638.83	423238.31	493083.41	97981.66	142609.23	156062.29
Média (n=6)	-	44148.23	52411.12	59149.40	375927.25	409502.47	468675.18	110931.73	136249.23	158124.78
Coeficiente de Variação (C.V) (n=6)	-	8.17	3.01	12.05	10.32	3.31	7.13	8.75	3.22	7.65
Média (n=18)	51902.92				418034.97			135101.91		
C.V da Repetibilidade (n=18)	9.06				7.31			6.89		
C.V da Precisão intermédia (n=18)	16.67				13.07			18.58		
Resultado	Validado				Validado			Validado		

Tabela 4-23 - Resultados obtidos para a validação da Precisão, para os elementos V e Ag.

Elemento	V				Ag			
NºAmostra	Concentração Teórica	Intensidade dia 1	Intensidade dia 2	Intensidade dia 3	Concentração Teórica	Intensidade dia 1	Intensidade dia 2	Intensidade dia 3
1	1,68 mg. L ⁻¹	625654.99	754102.85	770704.34	0,35 mg. L ⁻¹	5299.67	3360.58	570.94
2		619513.84	783927.15	826981.24		5865.43	557.59	753.57
3		674388.89	756146.75	918633.88		7423.63	426.57	551.76
4		647047.18	761393.24	687701.88		5535.81	723.91	806.18
5		719618.75	802726.28	887479.57		6701.03	200.38	1141.82
6		687868.14	765319.51	825132.15		4923.27	731.28	828.06
Média (n=6)	-	660101.58	771941.33	820347.20	-	5958.14	1000.05	775.39
Coeficiente de Variação (C.V) (n=6)	-	5.73	2.29	9.85	-	15.73	117.34	27.68
Média (n=18)	750796.70				2577.86			
C.V da Repetibilidade (n=18)	6.99				33.97			
C.V da Precisão intermédia (n=18)	12.67				117.80			
Resultado	Validado				Não Validado			

Tabela 4-24 - Resultados obtidos para a validação da Precisão, para os elementos Mo, Sb e Sn.

Elemento	Mo				Sb			Sn		
NºAmostra	Concentração Teórica	Intensidade dia 1	Intensidade dia 2	Intensidade dia 3	Intensidade dia 1	Intensidade dia 2	Intensidade dia 3	Intensidade dia 1	Intensidade dia 2	Intensidade dia 3
1	2,77 mg. L ⁻¹	5364737	5291824	6119211	917142.00	989463.00	1041152.00	748743	825532	1001750
2		5208837	6363998	6465339	895605.00	1064102.00	1076296.00	761435	963394	1008783
3		4501155	5752322	6370575	903404.00	971337.00	1032839.00	675938	901031	985013
4		5034773	6228851	6174503	819305.00	1019982.00	995138.00	769477	954036	980146
5		5073444	6000756	6098710	805666.00	971136.00	991402.00	722008	897300	965741
6		4855831	5415502	6241656	859404.00	887797.00	1041378.00	783054	817402	969413
Média (n=6)	-	5022864	5834617	6236189	869314.65	982784.44	1028325.58	745554	892139	984007
Coeficiente de Variação (C.V) (n=6)	-	6.14	7.66	2.46	5.32	6.31	3.42	4.87	7.14	2.11
Média (n=18)	5697890				960141.56			873900		
C.V da Repetibilidade (n=18)	5.71				5.11			5.03		
C.V da Precisão intermédia (n=18)	12.04				9.72			14.51		
Resultado	Validado				Validado			Validado		

Tabela 4-25 - Resultados obtidos para a validação da Precisão, para os elementos Au, Ir e Os.

Elemento	Au				Ir			Os		
NºAmostra	Concentração Teórica	Intensidade dia 1	Intensidade dia 2	Intensidade dia 3	Intensidade dia 1	Intensidade dia 2	Intensidade dia 3	Intensidade dia 1	Intensidade dia 2	Intensidade dia 3
1	0,52 mg. L ⁻¹	198957.68	245163.38	268351.87	337906.95	416809.92	456791.21	1380853.50	521137.50	687917.03
2		183688.18	239303.38	258008.30	339239.39	428365.95	464575.36	1100907.04	628957.59	719403.11
3		191743.15	239259.68	246308.50	390532.20	399978.69	462598.53	921458.32	607955.58	600534.39
4		193689.14	247522.35	269463.56	331250.11	435249.03	468392.72	1286819.33	1098574.77	851794.48
5		202234.31	249212.27	263640.60	322200.32	425853.40	461806.12	972946.12	719582.65	670831.94
6		194603.32	244816.27	261681.19	353203.04	431538.67	455258.75	1764637.16	534806.61	742239.99
Média (n=6)	-	194669.90	243643.87	261294.09	346613.73	421985.00	461659.67	1238199.25	684880.54	712146.40
Coeficiente de Variação (C.V) (n=6)	-	2.90	1.69	3.18	7.22	2.68	0.95	25.27	31.33	11.75
Média (n=18)	233202.62				410086.13			878408.73		
C.V da Repetibilidade (n=18)	2.69				3.91			25.54		
C.V da Precisão intermédia (n=18)	15.00				14.69			42.47		
Resultado	Validado				Validado			Não Validado		

Tabela 4-26 - Resultados obtidos para a validação da Precisão, para os elementos Pd, Pt e Rh.

Elemento	Pd				Pt			Rh		
NºAmostra	Concentração Teórica	Intensidade dia 1	Intensidade dia 2	Intensidade dia 3	Intensidade dia 1	Intensidade dia 2	Intensidade dia 3	Intensidade dia 1	Intensidade dia 2	Intensidade dia 3
1	0,52 mg. L ⁻¹	1348569.13	1233888.88	1478439.51	135690.73	161670.98	185070.12	1050392.30	1063405.18	1257901.00
2		1235919.42	1351878.29	1397868.84	130354.05	166241.97	185023.69	941018.18	1082569.85	1199100.92
3		1296923.27	1281388.48	1361830.08	138584.41	155431.93	183099.04	1010572.53	1047419.54	1148524.12
4		1249822.16	1325272.46	1414219.59	131746.36	163503.10	180572.35	962265.42	1094612.45	1275145.84
5		-1293953.81	1348200.54	1447015.55	127871.75	161747.56	183134.31	967596.85	1121678.38	1184650.09
6		1340684.38	1373790.05	1444151.36	142035.33	171650.90	177502.39	946157.01	1119776.68	1245372.70
Média (n=6)	-	1298345.21	1315340.32	1424349.00	134705.17	163017.19	182432.81	981686.71	1086021.95	1218651.18
Coeficiente de Variação (C.V) (n=6)	-	3.72	3.51	2.98	4.16	3.07	1.72	3.86	2.51	3.91
Média (n=18)	1348815.41 (n=17)				160051.72			1095453.28		
C.V da Repetibilidade (n=18)	3.38				2.94			3.51		
C.V da Precisão intermédia (n=18)	5.96				15.23			11.31		
Resultado	Validado				Validado			Validado		

Tabela 4-27 - Resultados obtidos para a validação da Precisão, para o Ru.

Elemento	Ru			
NºAmostra	Concentração Teórica	Intensidade dia 1	Intensidade dia 2	Intensidade dia 3
1	0,52 mg. L ⁻¹	230461.28	284498.55	311124.71
2		221015.93	275684.82	298655.62
3		261491.57	263237.01	275929.71
4		217829.48	285811.75	312474.40
5		220436.64	284393.13	304603.15
6		216984.79	286594.86	293890.18
Média (n=6)	-	228611.52	279404.26	299503.82
Coeficiente de Variação (C.V) (n=6)	-	7.41	3.13	4.48
Média (n=18)	269173.20			
C.V da Repetibilidade (n=18)	5.00			
C.V da Precisão intermédia (n=18)	14.32			
Resultado	Validado			

5. CONCLUSÕES

Relativamente à estratégia de Implementação da diretriz ICH Q3D, verificou-se que a Avaliação de Risco inicial, utilizando os parâmetros definidos, não identificou nenhum produto com uma criticidade superior à impercetível. Dito isto, não era esperada a existência de I.E. em concentrações elevadas, ou seja, acima do limite de segurança. De modo, a verificar a eficiência desta avaliação foi decidido analisar os produtos finais, com os valores do índice de criticidade mais elevados. Através dos resultados da análise por ICP-OES, dos 16 produtos escolhidos, verificou-se que nenhum produto possuía I.E. acima do limite de segurança, à exceção dos produtos C e E. No entanto, os produtos em questão não possuem uma dose diária máxima definida nos folhetos informativos, o que é frequente no caso de produtos de administração cutânea. Tal como foi referido anteriormente, a diretriz ICH Q3D está a ser revista para incluir valores de PDE para vias de administração cutânea e transdérmica. Atualmente, os PDE's a considerar para este tipo de produtos são os da via de administração oral, tal como definido na presente versão de ICH Q3D. Para o cálculo da concentração limite para estes produtos, foi necessário estabelecer um valor de Dose diária máxima, tendo-se optado pelo valor de 10 g.

Posto isto, a concentração limite estabelecida para estes dois produtos pode não ser a mais adequada, pois poderemos estar a induzir erro, ao considerar D.D.M. demasiado elevadas e pelo uso de PDE's possivelmente inadequados.

Para complementar a avaliação de risco proposta, foram efetuados ensaios de extração nos materiais de acondicionamento primário e equipamento, através do uso do critério AET, selecionou-se quais deveriam ser alvo de estudos de lixiviação. Os estudos de lixiviação são relevantes, pois permitem verificar, em condições normais de armazenamento, se I.E. são introduzidas no produto final. Tendo-se encontrado I.E. em concentrações acima do AET, para os seguintes materiais de acondicionamento primário:

- Na Rolha de Clorobutil, concentrações elevadas de Ru e Sn;
- No Frasco de Tipo I, concentrações elevadas de Ag e Sn;
- Na Cápsula de Alumínio, concentrações elevadas de As, Pt, Sn e TI;
- No Frasco de LDPE e tampa Astra, concentrações elevadas de Pb;
- No Frasco de PET e na Tampa Astra PE/PET, concentrações elevadas de As, Pb e TI;
- Na Tampa CRC, concentrações elevadas de TI.

Relativamente aos ensaios realizados aos materiais do equipamento, verificou-se a presença de Pb nas ligas de Aço Inoxidável 316 L, em concentrações de 132.2, 25.1 e 34.6 $\mu\text{g.g}^{-1}$ para os meios de extração ácido, com água purificada e básico, respetivamente. No entanto, as condições operatórias na produção dos variados produtos, não são iguais às condições limite empregues nos ensaios. Logo, no caso de haver contaminação, por parte de equipamento de Aço Inoxidável 316 L, em princípio não se irá atingir concentrações na gama observada nos ensaios. Isto pode ser comprovado, por não se observar indícios de contaminação de Pb, nos produtos analisados.

O silicone, utilizado como tubagem de enchimento, apresentou em meio de extração ácido concentrações de 2.81 e 2.65 $\mu\text{g. g}^{-1}$ para As e Tl, respetivamente. Como também, para o meio de extração com água purificada foram encontradas concentrações de 2.91, 0.78, 0.27 e 3.11 de $\mu\text{g. g}^{-1}$ As, Pb, Se e Tl, respetivamente. Por fim, para o meio de extração básico foram detetadas concentrações de 3.26, 0.71, 0.31, 3.95 e 2.65 $\mu\text{g. g}^{-1}$ para As, Pb, Se, Sn e Tl, respetivamente. Como o cálculo do AET só é aplicável a A.P., não foi calculado para o silicone. Com base nos resultados obtidos, é aconselhável a realização de um estudo de lixiviáveis, porque para cerca de 2g de material ou 3 cm^2 foram extraídas quantidades elevadas de elementos de Classe 1, como o As e o Pb, e de Classe 2B como o Tl, que possui um PDE reduzido.

No âmbito do enriquecimento da avaliação de risco, ainda foram analisadas as utilidades, água purificada e água para preparações injetáveis. Após análise, concluiu-se que a contribuição de I.E. por estas seria desprezável. Face a este resultado, alterações terão de ser realizadas na avaliação de risco, uma vez que, tanto a água purificada como a água para preparações injetáveis, foram consideradas críticas. Esta alteração na Avaliação de Risco, terá maior impacto em produtos líquidos e semi-sólidos, sendo estas matérias-primas um componente maioritário da sua constituição, resultando numa possível diminuição dos valores obtidos no índice de Criticidade.

Ainda neste âmbito, e visto que na Industria Farmacêutica é sempre necessária a Validação dos métodos analíticos utilizados, foi realizada a validação para um dos produtos em estudo, mais especificamente o Produto A. Esta validação, teve como objetivo, verificar a adequabilidade do mesmo, na determinação dos elementos, Ag, As, Au, Ba, Cd, Co, Cr, Cu, Hg, Ir, Li, Mo, Ni, Os, Pb, Pd, Pt, Rh, Ru, Sb, Se, Sn, Tl e V. Tendo-se verificado que:

- Os elementos Ag, Pb, Rh, Ru e Sn não são lineares, dito isto, à exceção do elemento Ag, a única razão pela qual não foram considerados lineares foi devido ao coeficiente de correlação ser < 0.99 , no entanto, acredita-se com a repetição dos testes, melhores valores serão obtidos. Os elementos As, Ba, Cd, Co, Cr, Cu, Hg, Li, Ni, Se, Tl e V, foram considerados lineares para uma gama de trabalho de 0,84-2,52 mg. L^{-1} , correspondente a 50 e 150% de J. O mesmo foi constatado para os elementos Sb e Mo, para uma gama de trabalho de 1,38-4,15 mg. L^{-1} , correspondente a 50 e 150% de J. Por fim, que os os elementos Au, Ir, Os, Pd e Pt, são lineares para a gama de trabalho de 0,26-0,78 mg. L^{-1} , correspondente a 50 e 150% de J.
- Para a avaliação da exatidão do método, foi utilizado como critério, a recuperação (%) do *spike* entre [70-150] %, para concentrações de 50, 100 e 150 % J. Dito isto, os únicos elementos que não foram considerados exatos, foram a Ag e o Os. A razão encontrada para tal, foi a volatilidade do Os, na forma de OsO_4 , que se acumula no sistema de introdução de amostra do ICP, resultando em recuperações do ele acima do esperado. As baixas recuperações do elemento Ag, devem-se à facilidade deste, em formar sais insolúveis, dando-se a sua precipitação. Desta forma, é necessário desenvolver métodos de preparação de amostra mais adequados para a análise destes elementos.

Foi também evidenciado, em (233) da USP, que a Linearidade, a gama de trabalho e o limite de Quantificação, podem ser demonstrados pelo cumprimento do critério da exatidão. Desta

forma, elementos como Pb, Rh, Ru e Sn que não cumpriram os requisitos da linearidade, podem ser considerados válidos.

- Relativamente à avaliação da Precisão, esta foi conseguida pelo cumprimento dos critérios de aceitação para a Repetibilidade do Método e da Precisão Intermédia, que se traduzem num coeficiente de variação inferior a 20 e 25%, respetivamente. Posto isto, verificou-se que à exceção dos elementos Ag e Os, o método era preciso para todos os elementos em estudo.
- Foram também, estimados os valores de LOD e LOQ para todos os elementos, a partir da reta da linearidade. Verificou-se que os valores obtidos são válidos, porém os LOD e LOQ de elementos como As, Pb, Hg, Cd, Tl e V são superiores à concentração limite estabelecida para este produto. Desta forma, não é adequada a análise destes elementos através deste método analítico. O desenvolvimento de métodos de preparação de amostra, alteração dos parâmetros analíticos ou até mesmo a escolha de outras técnicas com maior sensibilidade, como o ICP-MS, podem ser necessárias.

Pelas razões acima referidas, só foi possível validar a determinação de Au, Ba, Co, Cr, Cu, Ir, Li, Mo, Ni, Pd, Pt, Rh, Ru, Sb, Se e Sn no produto A através deste método analítico.

Em suma, foi confirmada a viabilidade da utilização da avaliação de risco proposta, pois na generalidade, com a exceção dos produtos C e E, após análise foi comprovada a inexistência de I.E. em concentrações acima do valor de segurança, como deduzido com base nos parâmetros da avaliação inicial. Contudo não podem ser excluídos os possíveis erros provenientes da utilização de um laboratório universitário que não é certificado, nem acreditado pela entidade reguladora. Sendo necessário, a reavaliação de todos os resultados positivos encontrados, num laboratório acreditado e certificado, para confirmação dos mesmos.

É importante salientar que, foi realizado um questionário aos fabricantes de matérias primas, e apesar da escassez de informação fornecida pelos mesmos, esta Avaliação de Risco foi elaborada. Desta forma, deve existir uma continua revisão desta avaliação, sempre que sejam disponibilizadas novas informações e à luz dos resultados obtidos na presente dissertação.

6. PROPOSTAS FUTURAS

Proposta de Avaliação de Risco Futura

Como já foi referido anteriormente, a Avaliação de Risco elaborada, foi baseada na informação disponibilizada na altura. Devido à escassez de informação, só foi possível realizar uma avaliação de risco qualitativa, onde os produtos são classificados a partir de um índice de criticidade, que resulta do produto dos pesos dos 5 parâmetros em estudo. Dito isto, em ICH Q3D é sugerida uma avaliação de risco que garanta que, nenhuma I.E., se encontre em concentrações acima do limite de segurança de 30%PDE. Como tal, a abordagem típica utilizada na Indústria Farmacêutica, pode não ser suficiente para garantir uma concentração concreta. Desta forma, a melhor forma de garantir os requisitos de ICH Q3D é através de uma Avaliação de Risco quantitativa.

Com vista a este objetivo, é fulcral que a empresa seja proativa, no sentido de obter informações dos fabricantes de matérias-primas, através do envio de questionários, requisição de certificados ou em caso extremo, tornar a disponibilização de informações relativas, a I.E., um critério obrigatório para a aprovação e qualificação de fabricantes e/ou fornecedores.

Desta forma, a avaliação de risco, pode passar pelo levantamento de todas I.E. presentes nas principais fontes de contaminação, isto é, ingredientes ativos e excipientes, materiais de acondicionamento primário, equipamento e utilidades.

Os resultados obtidos nos ensaios de extração para os materiais de A.P e equipamento, devem ser contabilizados para o cálculo da concentração, como também os valores obtidos para as utilidades. Utilizando a equação abaixo, e em seguida convertendo o valor da concentração obtida em relação à percentagem equivalente em PDE, determina-se a criticidade do produto, utilizando a **Tabela 6-1**.

$$\frac{1}{m_p} \times \sum_{k=1}^N m_k \times C_k \leq \frac{PDE(\mu g \cdot dia^{-1})}{DDM (g \cdot dia^{-1})}$$

Onde,

M_p é a massa, em gramas, de uma dose individual do produto;

k , o índice do componente no total de N componentes que podem ser fontes de I.E;

C_k , a concentração, em $\mu g \cdot g^{-1}$, do elemento no componente k ;

m_k , a massa, em gramas, do componente k .

Tabela 6-1 – Critérios de Criticidade (Proposta de Avaliação de Risco).

Criticidade	Nível	Critério
Muito alta	9	$70\% \leq PDE < 90\%$
Alta	7	$50\% \leq PDE < 70\%$
Moderada	5	$30\% \leq PDE < 50\%$
Reduzida	3	$10\% \leq PDE < 30\%$
Impercetível	1	$< 10\% PDE$

Possíveis medidas para mitigação do risco podem passar pela análise dos produtos a partir de uma criticidade Moderada. Caso se verifique, através da análise, concentrações elevadas de I.E., devem ser analisadas em separado todas as matérias-primas que constituem o produto. Caso se verifique que não provêm das matérias-primas deve-se procurar a fonte. Produtos com criticidade muito alta, devem ser controlados pela mudança do fabricante e/ou fornecedor do produto que é fonte de contaminação.

Viabilidade de Aquisição de ICP-MS

Apesar da regulamentação em vigor, poderá haver necessidade de analisar determinadas matérias-primas relativamente à presença de I.E. na sua composição, devido à escassez de informação. Dito isto, pode ser relevante avaliar a viabilidade de aquisição de equipamento adequado para este fim. Como se concluiu na Validação do Produto A, os LOD e LOQ obtidos em ICP-OES, podem não ser suficientemente sensíveis para as concentrações limite impostas para certos produtos. Posto isto, irá ser estudada a viabilidade de aquisição de ICP-MS, através do cálculo do Ponto de *Break Even*.

O ponto de *Break Even*, é tipicamente, o instante em que os lucros obtidos igualam os custos das despesas. Neste caso, o *Break Even*, será o número de análises a partir do qual compensa fazer o investimento num equipamento em ICP, e não recorrer a um laboratório externo. Tendo-se assumido que:

- O Investimento (ICP-MS e Sistema de digestão) = 181 161,28 €
- O custo de Assistência técnica= 14 000 €
- Amortização do equipamento = 5 anos
- O custo de um laboratório externo por análise= 360 €
- O custo previsto para análise interna = 30 €

Verificou-se que a partir de 152 análises/ano são compensados os custos fixos e variáveis de um ICP-MS. A SOFARIMEX, possui mais de 750 matérias-primas, caso as analisa-se apenas uma vez por ano já era viável a aquisição de um ICP-MS. É verdade que o investimento não se resume apenas ao custo do equipamento, mas como o custo destas análises é tão elevada, acaba por ser sempre viável a sua aquisição.

BIBLIOGRAFIA

1. Rao, N.; Kiran, S.; Prasanthi, N.L. Pharmaceutical Impurities: An Overview. Indian J. Pharm. Educ. Res. 44 (2010);
2. Management sciences for health (2012). "Pharmaceutical legislation and regulation". Part I, chapter 6, pp. 6.1-6.6;
3. Li, G.; Schoneker, D.; Ulman, K.; Sturm, J.; Thackery, L.; Kauffman, J. Elemental Impurities in Pharmaceutical Excipients. Research Article – Pharmaceutics, Drug Delivery and Pharmaceutical technology (2015);
4. ECA Academy (n.d) "Impurities Forum – Part II: Elemental Impurities". Retirado a 28/2/2017 de <http://www.gmp-compliance.org/training/gmp-course-conference/impurities-forum-part-2>;
5. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human use (2014). ICH harmonised guideline : Guideline for Elemental Impurities Q3D, current step 4 version;
6. Barin, J.; Mello, P.; Mesko, M.; Duarte, F.; Flores, E. Determination of elemental impurities in pharmaceutical products and related matrices by ICP-based methods: a review. Anal Bioanal Chem (2016);
7. Grupo Azevedos (n.d) "História". Retirado a 2/9/2016 de http://www.grupoazevedos.com/grupo_azevedos/historia;
8. Egas Moniz Casa Museu (n.d) "Um pouco de história". Retirado a 2/9/2016 de <http://www.casamuseuegasmoniz.com/seccao.php?s=biografia>;
9. Grupo Azevedos (2016) Corporate Slideshow.
10. Grupo Azevedos (n.d) "Produção" retirado a 2/9/2016 de <http://www.grupoazevedos.com/atividade/producao>;
11. Pharma Marketing and Analytics (2013) "Social media in the pharma supply chain" retirado a 21/10/2016 de <https://pharmapromotional.wordpress.com/2013/08/02/social-media-in-the-pharma-supply-chain/>;
12. European Commission Health and Consumers Directorate-Genera (n.d) "EudraLex- E.U Legislation" retirado a 21/10/2016 de http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/index_en.htm;
13. European Directorate for the quality of Medicines & Healthcare (n.d) "Vision, Mission & Values" retirado a 21/10/2016 de <https://www.edqm.eu/en/EDQM-mission-values-604.html>;
14. European Medicines Agency (n.d) "What we do" retirado a 21/10/2016 de http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000091.jsp&mid=WC0b01ac0580028a42;
15. European Medicines Agency (n.d) "Committee for Medicinal Products for Human use". Retirado a 28/10/2016 de

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000094.jsp;

16. Decreto-Lei nº 128/2013 de 5 de Setembro. *Diário da República* nº 171/2013 – I Série;
17. ISO (n.d) “About ISO” retirado a 24/10/2016 de <http://www.iso.org/iso/home/about.htm>;
18. The International Council for Harmonisation (n.d) “Vision” retirado a 24/10/2016 de <http://www.ich.org/about/vision.html>;
19. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human use (2008). ICH harmonised guideline : Pharmaceutical Quality System Q10, current step 4 version;
20. European Commission Health and Consumers Directorate-General (2013). Pharmaceutical Quality System. EudraLex, Vol.4, chapter 1;
21. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human use (2005). ICH harmonised guideline : Quality Risk Management Q9, current step 4 version;
22. ISO (2015) “ISO 9001:2015 - Quality Management Systems”;
23. Roenninger, S. ; Hertlein, M. “Which Risk Assessment fits best”. Maas & Peither AG – GMP Publishing (2011);
24. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human use (n.d) “Quality Guidelines”. Retirado a 1/3/2017 de <http://www.ich.org/products/guidelines.html>;
25. Duffus, J. “Heavy Metals – A meaningless term?”. Pure Appl.Chem (2002), Vol.74, Nº5, pp. 793-807;
26. The United States Pharmacopeial Convention (2015) “<231> Heavy Metals” to USP 38;
27. The United States Pharmacopeial Convention (2013) “<281> Residue on Ignition” to USP 38;
28. U.S. Pharmacopeial Convention (2015) “General Chapter <231> Heavy Metals and Affected Monographs and General Chapters”. Retirado a 2/3/2017 de <http://www.usp.org/usp-nf/notices/general-chapter-heavy-metals-and-affected-monographs-and-general-chapters>;
29. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (2014) “The European Pharmacopoeia Commission Validates it’s strategy regarding elemental impurities and the implementation plan of the upcoming ICH Q3D guideline”;
30. European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare (2016) ”156th Session of the European Pharmacopoeia Commission”.
31. European Medicines Agency (2016). “ICH guideline Q3D on elemental impurities – Step 5”.
32. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (2016).”Certification of suitability to the Monographs of the European Pharmacopoeia – Implementation of ICH Q3D in the Certification Procedure”.

33. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human use (2013) "ICH Q3D Audio Presentation" retirado a 28/10/2016 de http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3D/Q3D_Step_4_audio.mp4;
34. European Pharmacopoeia (2013). "Metal Catalyst or Metal Reagent Residues". Edição 8.0, Capítulo (5.20), pp. 733-737
35. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human use (2016). "Q3D - Guideline for Elemental Impurities". Retirado a 3/3/2017 de <http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>;
36. The United States Pharmacopeial Convention (2013). <232> Elemental Impurities - Limits. Second Supplement to USP 38 – NF 33 (2015);
37. Hanaa, M.; Eweida, A.; Farag, A. Heavy metals in drinking water and their environmental impacto in human health. ICEHM2000, Cairo University (2000) pp. 542-556;
38. Saper, R.; Kales, S.; Paquin, J.; Burns, M.; Eisenberg, D.; Davis, R.; Phillips, R. Heavy Metal content of Ayurvedic Herbal Medicine Products. JAMA (2004) 292(23) pp. 2868-2873;
39. Chan, A. (2012). "Chromium in gelatin Capsules". SGS. Retirado a 4/3/2017 de <http://www.sgs.com/en/Local/Hong-Kong/News-and-Press-Releases/2012/04/Chromium-in-Gelatin-Capsules.aspx>
40. Carretero, M.; Pozo, M. Clay and non-clay minerals in the pharmaceutical industry Part I. Excipients and medical applications. Applied Clay Science 46 (2009) pp. 73-80;
41. Teasdale, A.; Chéry, C.; Cook, G.; Glennon, J.; Lee, C.; Harris, L; Lewen, N.; Powell, S.; Rockstroh, H.; Rutter, L.; Smallshaw, L.; Thompson, V.; Ulman, K. Implementation of ICH Q3D – Elemental Impurities Guideline: Challenges and Opportunities – Assessing risk factors is key to implementing the new ICH Q3D guidelines. Pharmaceutical Technology (2015) Volume 39, edição nº3;
42. Carretero, M.; Pozo, M. Clay and non-clay minerals in the pharmaceutical and cosmetic industries Part II. Active Ingredients. Applied Clay Science 47 (2010) pp. 171 - 181;
43. Martin, S.; Griswold, W. Human Health Effects of heavy metals. Environmental Science and Technology Briefs for Citizens (2009) edição nº15;
44. Reeves, P.; Roesch, C.; Raghnaill, M. (2015) Routes of administration and Dosage forms. Merck Veterinary Manual. Retirado a 4/11/2016 de http://www.merckvetmanual.com/mvm/pharmacology/pharmacology_introduction/routes_of_administration_and_dosage_forms.html;
45. Medscape (n.d) "Heavy Metal Toxicity" retirado a 25/10/2017 de <http://emedicine.medscape.com/article/814960-overview>;

46. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human use (2011). ICH harmonised guideline : Guideline for Residual Solvents Q3C, current step 4 version;
47. Jones, J. The Cativa™ Process for the Manufacture of Acetic Acid/Iridium Catalyst Improves Productivity in an Established Industrial Process. *Platinum Metals Ver* (2000), **44**, (3), 94 Retirado a 5/3/2017 de <http://www.technology.matthey.com/article/44/3/94-105/~>
48. Instituto Superior Técnico (2005) “Fatores que influenciam a solubilidade” retirado a 14/11/2016 de <http://e-escola.tecnico.ulisboa.pt/topico.asp?id=299>;
49. Veiga, F. Estabilidade de Medicamentos. *INFARMED* (2005);
50. The United States Pharmaceutical Convention (USP). “<1664> Assessment of drug product leachables associated with pharmaceutical packaging / Delivery Systems”. First Supplement to USP 38 – NF 33 (2015);
51. Chandler, D. (2013) “Explained: Hydrophobic and hydrophilic” retirado a 14/11/2016 de <http://news.mit.edu/2013/hydrophobic-and-hydrophilic-explained-0716>;
52. World Health Organization. Annex 9: Guidelines on Packaging for pharmaceutical products. WHO Technical Report Series, No. 902 (2002);
53. European Commission Health and Consumers Directorate-General (2015). Premises and Equipment. *EudraLex*, Vol.4, chapter 3;
54. European Pharmacopoeia (2015).”3.2.1. Glass Containers for pharmaceutical use”; Edição 8.4 pp.4525-4530;
55. Jenke, D.; Stults, C.; Paskiet, D. Materials in Manufacturing and Packaging Systems as Sources of Elemental Impurities in Packaged Drug Products: A Literature Review. *PDA J Pharm Sci and Tech* 69 (2015) pp. 1-48;
56. Bohrer, D.; Becker, E.; Nascimento, P.; Morschbacher, V.; Carvalho, L.; Marques, M. Arsenic release from glass containers by action of intravenous nutrition formulation constituents. *International Journal of Pharmaceutics* 315 (2006) pp. 24-29;
57. The Essential Chemical Industry Online (2014) “Polyethylene” retirado a 7/11/2016 de <http://www.essentialchemicalindustry.org/polymers/polyethene.html>;
58. Colas, A.; Malczewski, R.; Ullman, K. Silicone Tubing for Pharmaceutical Processing. *Dow Corning Corporation* (2004).
59. Jenke, D.; Story, J.; Lalani, R. Extractables/Leachables from plastic tubing used in product manufacturing. *International Journal of Pharmaceutics* 315 (2006) pp. 75-92;
60. Exxon Mobil (2015). “Santoprene™ thermoplastic vulcanizate (TPV)” retirado a 28/11/2016 de <http://www.exxonmobilchemical.com/Chem-English/brands/santoprene-thermoplastic-vulcanizate-tpv.aspx?ln=productservices>;
61. European Pharmacopoeia (2014). (3.2.9) Rubber Closures for containers for aqueous parenteral preparations, for powders and for freeze-dried powders. Edição 8 pp.421-422;
62. Encyclopaedia Britannica (n.d) “Vulcanization – Rubber Manufacturing” retirado a 7/11/2016 de <https://www.britannica.com/technology/vulcanization>;

63. Total Materia (2002) "Aluminum Alloys – Effects of Alloying Elements" retirado a 9/11/2016 de <http://www.totalmateria.com/Article55.htm>;
64. AZO Materials (2002) "Aluminium – Attributes and Properties of Aluminium Foil" retirado a 9/11/2016 de <http://www.azom.com/article.aspx?ArticleID=1435>;
65. North American Stainless (2010). "Long Products Stainless Steel Grade Sheet" retirado a 16/11/2016 de <http://www.northamericanstainless.com/wp-content/uploads/2010/10/Grade-316-316L1.pdf>;
66. Global Metals (n.d). "Stainless Steel – 316/316L" retirado a 16/11/2016 de http://www.globalmetals.com.au/_pdf/Stainless_Steel/Stainless_Steel_316.pdf;
67. Muslim, Z.; Abbas, A. The Effect of pH and Temperature on Corrosion Rate Stainless Steel 316L used as Biomaterial. International Journal of Basic and Applied Science (2015) Vol.4, nº2, pp. 17-20;
68. Corrosion doctors (2016) "*Corrosion Rate Conversion*" retirado a 25/10/2016 de <http://corrosion-doctors.org/Principles/Conversion.htm>;
69. Sartorius Stedim biotech (2016). Statement regarding Elemental impurities in Filter Cartridges, Mini Cartridges, Capsules, MiniCaps, MaxiCaps and T-Style MaxiCaps;
70. Sartorius Stedim Biotech (2016). Extractables Guide Sartobran P;
71. Chowdhury, S.; Mazumder, M.A.; Attas, O.; Husain, T. Heavy metals in drinking water: Occurrences, implications, and future needs in developing countries. Science of the Total Environment 569–570 (2016) 476–488
72. Seltzer, R. Bulk Pharmaceutical Water Monitoring and Testing. Journal of GXP Compliance volume 15, issue 2 (2011) pp. 40-43;
73. The United States Pharmaceutical Convention (USP) (n.d) "Frequently asked questions". Retirado a 7/3/2017 de <http://www.usp.org/frequently-asked-questions/water-pharmaceutical-and-analytical-purposes>;
74. Torres, G.; Arsitio, A.; Genovesi, C. Comparison of EP "Heavy Metals" Test with USP "Conductivity" Test. Pharmaceutical Technology (2015) pp. 80-82;
75. ECA Academy (2013). "Discussion of elemental impurities in Pharmaceutical Water" retirado a 23/11/2016 de <http://www.gmp-compliance.org/gmp-news/discussion-of-elemental-impurities-in-pharmaceutical-water>;
76. Bhatia, A. (n.d.). HVAC Design for Pharmaceutical Facilities. Continuing Education and Development, Inc.
77. Moyer, K.; Scull, J. Chapter 13: Extractables and Leachables. Specification of Drug Substances and Products (2014);
78. Balaram, V. Recent advances in the determination of elemental impurities in pharmaceuticals – Status, challenges and moving frontiers. Analytical Chemistry 80 (2016) pp. 83–95;
79. Raszkievicz, E. (2014) Lab Technology Face Off: ICP-AES vs ICP-OES vs ICP-MS. Retirado a 12/1/2017 de <http://www.labcompare.com/10-Featured-Articles/165450-Lab-Tech-Face-Off-ICP-AES-vs-ICP-OES-vs-ICP-MS/>.

80. Tyler, G. ICP-OES, ICP-MS and AAS Techniques Compared. ICP Optical Emission Spectroscopy (n.d) Technical note 05;
81. Boss, C.; Fredeen, K. "Concepts, Instrumentation and Techniques in Inductively Coupled Plasma Optical Emission Spectrometry". PerkinElmer Life and Analytical Sciences (2004) 3ª Edição;
82. Universidade do Minho (n.d). "Métodos Analíticos utilizados" Capítulo 5, pp. 67-110;
83. Farias, S. (n.d.) "Espectrometria de Emissão Atômica com Plasma" Retirado a 30/1/2017 de <http://www.ebah.com.br/content/ABAAAAuJoAJ/livro-icp-oes?part=3>;
84. Lewen, N. Preparation of Pharmaceutical Samples for Elemental Impurities Analysis: Some Potential Approaches. Spectroscopy Volume 31, Issue 4 (2016) pp. 36-43;
85. BERGHOF Products + Instruments (n.d). Theory of Sample Preparation Using Acid Digestion, Pressure Digestion and Microwave Digestion (Microwave Decomposition).
86. Cecil, T. Validation of procedures for elemental impurities. Specification of Drug Substances and Products (2014) Chapter 8;
87. International Conference on Harmonisation (1994). Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2 (R1).
88. The United States Pharmaceutical Convention (USP). <233> Elemental Impurities – Procedures. Second Supplement to USP 38 – NF 33 (2015);
89. Nautilus (n.d). "Chumbo" retirado a 20/1/2017 de <http://nautilus.fis.uc.pt/st2.5/scenes-p/eleme/e08230.html>.

ANEXOS

A. Questionário relativo a ICH Q3D

PLEASE ANSWER THE QUESTIONNAIRE, SEPARATELY, FOR EACH MATERIAL IN THE FORMULATION OF YOUR PRODUCT, THE PRODUCT ITSELF AND FOR PRIMARY PACKAGING.

Manufacturer:

Supplier:

Material:

MATERIAL TYPE

Drug Product

☐

Active Pharmaceutical Ingredient

☐

Excipient

☐

Primary Packaging

☐

Equipment

☐

Other (Which one?): _____

☐

MATERIAL SOURCE

Mined

☐

Synthesized with metal catalyst

☐

Plants

☐

Animal

☐

Other (Which one?): _____

☐

If the material is synthesized with catalysts, reveal which ones?

Does the material have any metallic reagent residue considered as an elemental impurity in ICH Q3D? Which ones?

Throughout the production of the material, which solvents are used, of the described in ICH Q3C?

Which utilities are used in the production of the material? (Water, nitrogen, steam...)

What's the construction material of your manufacturing equipment? (Only for equipment that interacts with de material. This includes, for example, hoses, filters, preparation tanks, reactors, columns ...)

What are the results of the extraction tests for primary packaging and equipment provided by the manufacturer regarding elemental impurities as described in Q3D?

Material name:									
Element	Class	Select (X) those that are likely to be present	Select (X) those that are intentionally added.	Sources of elemental impurities					
				Option 1: Write down the amount (ppm) of E.I for each source. Option 2: Select (X) known and potential E.I for each source. (Choose only if it lacks information for option 1)					
				API	Excipient	Solvents	Utilities	Manufacturing Equipment	Primary Packaging
Cd	1								
Pb									
As									
Hg									
Co	2A								
V									
Ni									
Tl	2B								
Au									
Pd									
Ir									
Os									
Rh									
Ru									
Se									
Ag									
Pt									
Li	3								
Sb									
Ba									
Mo									
Cu									
Sn									
Cr									

B. Resultados da Recuperação dos elementos pelo uso Método de Adição de Padrão

Tabela B-1 – Valores obtidos para a recuperação da Ag, para os vários produtos.

Produtos	Intensidade Média	[C] mg.L-1	[C] spike mg.L-1	% Recuperação do spike
Produto A c/sp	3871	-0,025068	0,466923077	-5,368764415
Produto C. c/sp	5613	0,044612	0,462307692	9,64985025
Produto F c/sp	4126	-0,014868	0,472307692	-3,147947883
Produto D c/sp	4049	-0,017948	0,46	-3,90173913
Produto G c/sp	4531	0,001332	0,455384615	0,2925
Produto B c/sp	5291	0,031732	0,476153846	6,664232633
Produto E c/sp	4971	0,018932	0,469230769	4,034688525
Produto H c/sp	6560	0,082492	0,475384615	17,35268608
Produto P c/sp	5018	0,020812	0,472307692	4,406449511
Produto L. c/sp	5629	0,045252	0,468461538	9,659704433
Produto K c/sp	9931	0,217332	0,466923077	46,54556837
Produto J C/sp	9945	0,217892	0,469230769	46,436
Produto I c/sp	7880	0,135292	0,471538462	28,69161501

Tabela B-2 - Valores obtidos para a recuperação da As, para os vários produtos.

Produtos	Intensidade Média	[C] mg.L-1	[C] spike mg.L-1	% Recuperação do spike
Produto A c/sp	42509	0,330073978	0,478461538	68,98652274
Produto C. c/sp	40329	0,305712625	0,466923077	65,47387365
Produto F c/sp	39082	0,291777485	0,466153846	62,59252973
Produto D c/sp	39061	0,291542811	0,463076923	62,95774992
Produto G c/sp	38643	0,286871689	0,463846154	61,8463012
Produto B c/sp	40843	0,311456541	0,473846154	65,72946476
Produto E c/sp	40306	0,305455602	0,469230769	65,09709551
Produto H c/sp	42060	0,325056433	0,473846154	68,59957199
Produto P c/sp	40162	0,303846412	0,473846154	64,12343105
Produto L. c/sp	38964	0,290458843	0,470769231	61,69877378
Produto K c/sp	42838	0,333750531	0,47	71,01075124
Produto J C/sp	41438	0,318105625	0,470769231	67,57145639
Produto I c/sp	40040	0,30248307	0,47	64,3581
Produto A c/sp	47852	0,389781642	0,474615385	82,12579163

Tabela B-3 - Valores obtidos para a recuperação da Au, para os vários produtos.

Produtos	Intensidade Média	[C] mg.L-1	[C] spike mg.L-1	% Recuperação do spike
Produto A c/sp	222023	0,29677	0,466923077	63,55869
Produto C. c/sp	208618	0,269278	0,470769231	57,1995
Produto F c/sp	211492	0,275172	0,466153846	59,03029
Produto D c/sp	212043	0,276302	0,471538462	58,59586
Produto G c/sp	221473	0,295642	0,473076923	62,49347
Produto B c/sp	227876	0,308774	0,471538462	65,4823
Produto E c/sp	212353	0,276938	0,466923077	59,31123
Produto H c/sp	228925	0,310926	0,475384615	65,40507
Produto P c/sp	210995	0,274153	0,469230769	58,42598
Produto L. c/sp	42838	-0,07072	0,465384615	-15,1969
Produto K c/sp	218720	0,289996	0,463846154	62,51987
Produto J C/sp	232152	0,317544	0,462307692	68,68672
Produto I c/sp	259969	0,40302	0,467692308	86,17208

Tabela B-4 - Valores obtidos para a recuperação da Ba, para os vários produtos.

Produtos	Intensidade Média	[C] mg.L-1	[C] spike mg.L-1	% Recuperação do spike
Produto A c/sp	64676728	0,318384	0,478462	66,5432
Produto C. c/sp	64967201	0,319836	0,466923	68,49865
Produto F c/sp	65231514	0,321158	0,466154	68,89519
Produto D c/sp	63805548	0,314028	0,463077	67,8133
Produto G c/sp	69994796	0,344974	0,473846	72,80295
Produto B c/sp	70076314	0,339883	0,469231	72,43406
Produto E c/sp	67300450	0,326004	0,473846	68,79946
Produto H c/sp	66904520	0,324024	0,473846	68,38168
Produto P c/sp	66054888	0,319776	0,470769	67,92623
Produto L. c/sp	61253184	0,295767	0,47	62,9292
Produto K c/sp	57783671	0,277815	0,470769	59,01298
Produto J C/sp	56556206	0,271678	0,47	57,80375
Produto I c/sp	59184354	0,284818	0,474615	60,01036

Tabela B-5 - Valores obtidos para a recuperação da Cd, para os vários produtos.

Produtos	Intensidade Média	[C] mg.L-1	[C] spike mg.L-1	% Recuperação do spike
Produto A c/sp	1617507	0,308437	0,478462	64,46424
Produto C. c/sp	1482078	0,281351	0,466923	60,25635
Produto F c/sp	1473970	0,279729	0,466154	60,00791
Produto D c/sp	1457052	0,276346	0,463077	59,67596
Produto G c/sp	1470581	0,279051	0,473846	58,89072
Produto B c/sp	1476471	0,278197	0,469231	59,28797
Produto E c/sp	1475481	0,277999	0,473846	58,6687
Produto H c/sp	1451415	0,273186	0,473846	57,65293
Produto P c/sp	1383496	0,259602	0,470769	55,1443

Produto L. c/sp	1593148	0,301533	0,47	64,15591
Produto K c/sp	1335475	0,249316	0,470769	52,9592
Produto J C/sp	1409667	0,264154	0,47	56,20298
Produto I c/sp	1584648	0,29915	0,474615	63,03003

Tabela B-6 - Valores obtidos para a recuperação da Co, para os vários produtos.

Produtos	Intensidade Média	[C] mg.L-1	[C] spike mg.L-1	% Recuperação do spike
Produto A c/sp	871764	0,383426	0,478462	80,13727
Produto C. c/sp	810768	0,352928	0,466923	75,5859
Produto F c/sp	812530	0,353809	0,466154	75,89962
Produto D c/sp	798727	0,346908	0,463077	74,91358
Produto G c/sp	835707	0,365398	0,473846	77,11311
Produto B c/sp	833039	0,364064	0,469231	77,5873
Produto E c/sp	803771	0,34943	0,473846	73,74324
Produto H c/sp	807511	0,3513	0,473846	74,13788
Produto P c/sp	820642	0,357865	0,470769	76,01708
Produto L. c/sp	835633	0,365361	0,47	77,73628
Produto K c/sp	791276	0,343182	0,470769	72,89814
Produto J C/sp	835166	0,365127	0,47	77,6866
Produto I c/sp	826797	0,360943	0,474615	76,04947

Tabela B-7 - Valores obtidos para a recuperação da Cr, para os vários produtos.

Produtos	Intensidade Média	[C] mg.L-1	[C] spike mg.L-1	% Recuperação do spike
Produto A c/sp	617375	0,27154	0,478462	56,75273
Produto C. c/sp	587511	0,256608	0,466923	54,95723
Produto F c/sp	575584	0,250645	0,466154	53,76862
Produto D c/sp	566733	0,246219	0,463077	53,17022
Produto G c/sp	604239	0,264972	0,473846	55,91942
Produto B c/sp	600688	0,263197	0,469231	56,09106
Produto E c/sp	596303	0,261004	0,473846	55,08201
Produto H c/sp	579263	0,252484	0,473846	53,28396
Produto P c/sp	574750	0,250228	0,470769	53,1529
Produto L. c/sp	636067	0,280886	0,47	59,76298
Produto K c/sp	544699	0,235202	0,470769	49,96121
Produto J C/sp	548017	0,236861	0,47	50,39596
Produto I c/sp	587541	0,256623	0,474615	54,06968

Tabela B-8 - Valores obtidos para a recuperação da Cu, para os vários produtos.

Produtos	Intensidade Média	[C] mg.L-1	[C] spike mg.L-1	% Recuperação do spike
Produto A c/sp	23094	0,365058	0,478462	76,29824
Produto C. c/sp	22771	0,358202	0,466923	76,71536
Produto F c/sp	21987	0,341561	0,466154	73,27206
Produto D c/sp	22916	0,36128	0,463077	78,01717
Produto G c/sp	23742	0,378812	0,473846	79,94413

Produto B c/sp	24094	0,386284	0,469231	82,32277
Produto E c/sp	23931	0,382824	0,473846	80,79076
Produto H c/sp	22784	0,358478	0,473846	75,65276
Produto P c/sp	23336	0,370194	0,470769	78,63607
Produto L. c/sp	22687	0,356419	0,47	75,83378
Produto K c/sp	21569	0,332688	0,470769	70,66903
Produto J C/sp	21659	0,334598	0,47	71,19115
Produto I c/sp	21272	0,326384	0,474615	68,76809

Tabela B-9 - Valores obtidos para a recuperação da Hg, para os vários produtos.

Produtos	Intensidade Média	[C] mg.L-1	[C] spike mg.L-1	% Recuperação do spike
Produto A c/sp	238408	0,131333	0,478462	27,449
Produto C. c/sp	220330	0,098905	0,466923	21,18231
Produto F c/sp	215676	0,090557	0,466154	19,42639
Produto D c/sp	209142	0,078836	0,463077	17,02446
Produto G c/sp	214911	0,089185	0,473846	18,82143
Produto B c/sp	211385	0,08286	0,469231	17,65864
Produto E c/sp	216769	0,092517	0,473846	19,52479
Produto H c/sp	212539	0,08493	0,473846	17,9235
Produto P c/sp	210286	0,080888	0,470769	17,18218
Produto L. c/sp	235862	0,126766	0,47	26,97148
Produto K c/sp	201340	0,064841	0,470769	13,77348
Produto J C/sp	209853	0,080112	0,47	17,04505
Produto I c/sp	240002	0,134192	0,474615	28,27388

Tabela B-10 - Valores obtidos para a recuperação da Ir, para os vários produtos.

Produtos	Intensidade Média	[C] mg.L-1	[C] spike mg.L-1	% Recuperação do spike
Produto A c/sp	355097	0,320182	0,466923	68,57282
Produto C. c/sp	357020	0,322627	0,470769	68,53185
Produto F c/sp	345565	0,308065	0,466154	66,08661
Produto D c/sp	343192	0,305049	0,471538	64,69222
Produto G c/sp	359009	0,325155	0,473077	68,73201
Produto B c/sp	366253	0,334364	0,471538	70,90914
Produto E c/sp	357184	0,322835	0,466923	69,14101
Produto H c/sp	372260	0,342	0,475385	71,94174
Produto P c/sp	357565	0,32332	0,469231	68,90419
Produto L. c/sp	368569	0,337308	0,465385	72,47939
Produto K c/sp	354584	0,31953	0,463846	68,88711
Produto J C/sp	366768	0,335019	0,462308	72,46657
Produto I c/sp	383204	0,355912	0,467692	76,0996

Tabela B-11 - Valores obtidos para a recuperação da Li, para os vários produtos.

Produtos	Intensidade Média	[C] mg.L-1	[C] spike mg.L-1	% Recuperação do spike
Produto A c/sp	557783	0,458158	0,478462	95,7565

Produto C. c/sp	572989	0,473364	0,466923	101,3794
Produto F c/sp	569438	0,469813	0,466154	100,785
Produto D c/sp	565477	0,465852	0,463077	100,5993
Produto G c/sp	615011	0,515386	0,473846	108,7665
Produto B c/sp	615354	0,515729	0,469231	109,9095
Produto E c/sp	616407	0,516782	0,473846	109,0611
Produto H c/sp	606153	0,506528	0,473846	106,8971
Produto P c/sp	605872	0,506247	0,470769	107,5361
Produto L. c/sp	526555	0,42693	0,47	90,83617
Produto K c/sp	505400	0,405775	0,470769	86,19404
Produto J C/sp	523191	0,423566	0,47	90,12043
Produto I c/sp	499959	0,400334	0,474615	84,34914

Tabela B-12 - Valores obtidos para a recuperação da Mo, para os vários produtos.

Produtos	Intensidade Média	[C] mg.L-1	[C] spike mg.L-1	% Recuperação do spike
Produto A c/sp	809534	0,367414	0,460769	79,73927
Produto C. c/sp	777976	0,351635	0,467692	75,18512
Produto F c/sp	743626	0,33446	0,471538	70,92953
Produto D c/sp	758404	0,341849	0,466923	73,21313
Produto G c/sp	796346	0,363317	0,471538	77,04918
Produto B c/sp	786348	0,358318	0,473846	75,61895
Produto E c/sp	796898	0,363593	0,473077	76,85695
Produto H c/sp	789087	0,359687	0,467692	76,90676
Produto P c/sp	729018	0,329653	0,470769	70,02422
Produto L. c/sp	799472	0,36488	0,463846	78,66391
Produto K c/sp	744208	0,337248	0,460769	73,19228
Produto J C/sp	760835	0,345561	0,461538	74,87155
Produto I c/sp	817299	0,373793	0,474615	78,75703

Tabela B-13 - Valores obtidos para a recuperação da Ni, para os vários produtos.

Produtos	Intensidade Média	[C] mg.L-1	[C] spike mg.L-1	% Recuperação do spike
Produto A c/sp	565576	0,46556	0,478462	97,30354
Produto C. c/sp	522327	0,422311	0,466923	90,44552
Produto F c/sp	511329	0,411313	0,466154	88,23546
Produto D c/sp	502651	0,402635	0,463077	86,94776
Produto G c/sp	513506	0,41349	0,473846	87,2625
Produto B c/sp	524790	0,424774	0,469231	90,52561
Produto E c/sp	506967	0,406951	0,473846	85,88252
Produto H c/sp	508527	0,408511	0,473846	86,21174
Produto P c/sp	493588	0,393572	0,470769	83,6019
Produto L. c/sp	577631	0,477615	0,47	101,6202
Produto K c/sp	500381	0,400365	0,470769	85,04485
Produto J C/sp	505691	0,405675	0,47	86,31383
Produto I c/sp	532793	0,432777	0,474615	91,18478

Tabela B-14 - Valores obtidos para a recuperação da Os, para os vários produtos.

Produtos	Intensidade Média	[C] mg.L-1	[C] spike mg.L-1	% Recuperação do spike
Produto A c/sp	693601	0,587661	0,466923	125,8582
Produto C. c/sp	473704	0,367764	0,470769	78,1198
Produto F c/sp	293572	0,187632	0,466154	40,25109
Produto D c/sp	694699	0,588759	0,471538	124,8592
Produto G c/sp	2806002	2,700062	0,473077	570,7448
Produto B c/sp	2353613	2,247673	0,471538	476,668
Produto E c/sp	2297705	2,191765	0,466923	469,406
Produto H c/sp	2646887	2,540947	0,475385	534,5034
Produto P c/sp	2553673	2,447733	0,469231	521,648
Produto L. c/sp	2053507	1,947567	0,465385	418,4855
Produto K c/sp	2915126	2,809186	0,463846	605,6288
Produto J C/sp	2323278	2,217338	0,462308	479,6239
Produto I c/sp	3515691	3,409751	0,467692	729,0586

Tabela B-15 - Valores obtidos para a recuperação da Pb, para os vários produtos.

Produtos	Intensidade Média	[C] mg.L-1	[C] spike mg.L-1	% Recuperação do spike
Produto A c/sp	55222	0,167116	0,478462	34,92778
Produto C. c/sp	54184	0,136023	0,466923	29,13183
Produto F c/sp	50130	0,014588	0,466154	3,129402
Produto D c/sp	48220	-0,04263	0,463077	-9,20478
Produto G c/sp	48274	-0,04101	0,473846	-8,65422
Produto B c/sp	47324	-0,06946	0,469231	-14,8039
Produto E c/sp	49363	-0,00839	0,473846	-1,77004
Produto H c/sp	46638	-0,09001	0,473846	-18,9963
Produto P c/sp	46075	-0,10688	0,470769	-22,7027
Produto L. c/sp	57711	0,241673	0,47	51,41971
Produto K c/sp	55209	0,166727	0,470769	35,41578
Produto J C/sp	56450	0,2039	0,47	43,38299
Produto I c/sp	61036	0,341271	0,474615	71,90481

Tabela B-16 - Valores obtidos para a recuperação da Pd, para os vários produtos.

Produtos	Intensidade Média	[C] mg.L-1	[C] spike mg.L-1	% Recuperação do spike
Produto A c/sp	2076235	0,025412	0,466923	5,442367
Produto C. c/sp	2235139	0,07838	0,470769	16,64928
Produto F c/sp	2271995	0,090665	0,466154	19,44959
Produto D c/sp	2295255	0,098418	0,471538	20,87175
Produto G c/sp	2312301	0,1041	0,473077	22,00495
Produto B c/sp	2346320	0,11544	0,471538	24,48157
Produto E c/sp	2225362	0,075121	0,466923	16,08845
Produto H c/sp	2366252	0,122084	0,475385	25,6811
Produto P c/sp	2239140	0,079713	0,469231	16,98809
Produto L. c/sp	2551382	0,183794	0,465385	39,49293

Produto K c/sp	2441595	0,147198	0,463846	31,7343
Produto J C/sp	3004545	0,334848	0,462308	72,42976
Produto I c/sp	2756420	0,25214	0,467692	53,91151

Tabela B-17 - Valores obtidos para a recuperação da Pt, para os vários produtos.

Produtos	Intensidade Média	[C] mg.L-1	[C] spike mg.L-1	% Recuperação do spike
Produto A c/sp	152146	0,275546	0,466923	59,0131
Produto C. c/sp	190409	0,403876	0,470769	85,7906
Produto F c/sp	147096	0,258609	0,466154	55,47709
Produto D c/sp	145457	0,253112	0,471538	53,67782
Produto G c/sp	148604	0,263666	0,473077	55,73433
Produto B c/sp	153719	0,280821	0,471538	59,5543
Produto E c/sp	208029	0,462971	0,466923	99,15367
Produto H c/sp	157836	0,294629	0,475385	61,97706
Produto P c/sp	151432	0,273151	0,469231	58,21253
Produto L. c/sp	168821	0,331472	0,465385	71,22537
Produto K c/sp	162396	0,309923	0,463846	66,81594
Produto J C/sp	180609	0,371008	0,462308	80,25123
Produto I c/sp	181767	0,374891	0,467692	80,1577

Tabela B-18 - Valores obtidos para a recuperação da Rh, para os vários produtos.

Produtos	Intensidade Média	[C] mg.L-1	[C] spike mg.L-1	% Recuperação do spike
Produto A c/sp	2123716	0,061858	0,466923	13,24801
Produto C. c/sp	2092188	0,046094	0,470769	9,791209
Produto F c/sp	2082970	0,041485	0,466154	8,899422
Produto D c/sp	2075884	0,037942	0,471538	8,046427
Produto G c/sp	2115627	0,057814	0,473077	12,22074
Produto B c/sp	2147644	0,073822	0,471538	15,65556
Produto E c/sp	2066889	0,033445	0,466923	7,162743
Produto H c/sp	2155644	0,077822	0,475385	16,37032
Produto P c/sp	2060182	0,030091	0,469231	6,412836
Produto L. c/sp	2338172	0,169086	0,465385	36,33253
Produto K c/sp	2258261	0,129131	0,463846	27,83908
Produto J C/sp	2843537	0,421769	0,462308	91,23112
Produto I c/sp	2513123	0,256562	0,467692	54,8569

Tabela B-19 - Valores obtidos para a recuperação da Ru, para os vários produtos.

Produtos	Intensidade Média	[C] mg.L-1	[C] spike mg.L-1	% Recuperação do spike
Produto A c/sp	240875	0,265389	0,466923	56,83777
Produto C. c/sp	232271	0,250314	0,470769	53,1712
Produto F c/sp	229123	0,244798	0,466154	52,51443
Produto D c/sp	227827	0,242527	0,471538	51,4332
Produto G c/sp	237805	0,26001	0,473077	54,96141
Produto B c/sp	245905	0,274202	0,471538	58,15045

Produto E c/sp	224637	0,236938	0,466923	50,74457
Produto H c/sp	255587	0,291166	0,475385	61,24842
Produto P c/sp	230563	0,247321	0,469231	52,70776
Produto L. c/sp	258347	0,296001	0,465385	63,6036
Produto K c/sp	236826	0,258294	0,463846	55,68537
Produto J C/sp	279832	0,333645	0,462308	72,16951
Produto I c/sp	289832	0,351166	0,467692	75,08488

Tabela B-20 - Valores obtidos para a recuperação da Sb, para os vários produtos.

Produtos	Intensidade Média	[C] mg.L-1	[C] spike mg.L-1	% Recuperação do spike
Produto A c/sp	179866	0,350152	0,460769	75,99303
Produto C. c/sp	231740	0,503902	0,467692	107,7422
Produto F c/sp	167006	0,312037	0,471538	66,17418
Produto D c/sp	168808	0,317378	0,466923	67,97215
Produto G c/sp	171978	0,286387	0,471538	60,73462
Produto B c/sp	171079	0,283723	0,473846	59,87651
Produto E c/sp	249482	0,516101	0,473077	109,0946
Produto H c/sp	179240	0,307911	0,467692	65,83622
Produto P c/sp	151231	0,224895	0,470769	47,77181
Produto L. c/sp	199993	0,369421	0,463846	79,64296
Produto K c/sp	186806	0,330336	0,460769	71,69225
Produto J C/sp	184530	0,32359	0,461538	70,11117
Produto I c/sp	180800	0,312535	0,474615	65,85009

Tabela B-21 - Valores obtidos para a recuperação da Se, para os vários produtos.

Produtos	Intensidade Média	[C] mg.L-1	[C] spike mg.L-1	% Recuperação do spike
Produto A c/sp	122557	0,40099	0,478462	83,80827
Produto C. c/sp	112243	0,347116	0,466923	74,34119
Produto F c/sp	106738	0,318361	0,466154	68,29533
Produto D c/sp	105784	0,313378	0,463077	67,67303
Produto G c/sp	114279	0,357751	0,473846	75,4994
Produto B c/sp	111681	0,344181	0,469231	73,34996
Produto E c/sp	117890	0,376613	0,473846	79,47996
Produto H c/sp	114557	0,359203	0,473846	75,80585
Produto P c/sp	108033	0,325126	0,470769	69,06263
Produto L. c/sp	128899	0,434117	0,47	92,36536
Produto K c/sp	122616	0,401299	0,470769	85,24315
Produto J C/sp	118606	0,380353	0,47	80,9261
Produto I c/sp	143605	0,510933	0,474615	107,6519

Tabela B-22 - Valores obtidos para a recuperação da Sn, para os vários produtos.

Produtos	Intensidade Média	[C] mg.L-1	[C] spike mg.L-1	% Recuperação do spike
Produto A c/sp	126043	0,370843	0,460769	80,48351
Produto C. c/sp	116583	0,337515	0,467692	72,16608

Produto F c/sp	111302	0,31891	0,471538	67,6318
Produto D c/sp	113902	0,32807	0,466923	70,26209
Produto G c/sp	117291	0,331255	0,471538	70,24978
Produto B c/sp	116272	0,327665	0,473846	69,15003
Produto E c/sp	116759	0,32938	0,473077	69,62514
Produto H c/sp	122371	0,349152	0,467692	74,65417
Produto P c/sp	111975	0,312526	0,470769	66,38628
Produto L. c/sp	139941	0,411052	0,463846	88,61813
Produto K c/sp	124750	0,357533	0,460769	77,59484
Produto J C/sp	123620	0,353552	0,461538	76,60296
Produto I c/sp	133229	0,387405	0,474615	81,62506

Tabela B-23 - Valores obtidos para a recuperação da TI, para os vários produtos.

Produtos	Intensidade Média	[C] mg.L-1	[C] spike mg.L-1	% Recuperação do spike
Produto A c/sp	41515	0,313545	0,478462	65,53192
Produto C. c/sp	39993	0,296338	0,466923	63,46616
Produto F c/sp	37565	0,268889	0,466154	57,68236
Produto D c/sp	35407	0,244491	0,463077	52,79715
Produto G c/sp	38916	0,284162	0,473846	59,9693
Produto B c/sp	38530	0,279798	0,469231	59,62915
Produto E c/sp	39421	0,289871	0,473846	61,17417
Produto H c/sp	36716	0,25929	0,473846	54,72034
Produto P c/sp	36660	0,258657	0,470769	54,94351
Produto L. c/sp	41979	0,318791	0,47	67,82782
Produto K c/sp	36697	0,259075	0,470769	55,03236
Produto J C/sp	38304	0,277243	0,47	58,98793
Produto I c/sp	40502	0,302093	0,474615	63,64999

Tabela B-24 - Valores obtidos para a recuperação da V, para os vários produtos.

Produtos	Intensidade Média	[C] mg.L-1	[C] spike mg.L-1	% Recuperação do spike
Produto A c/sp	190996	0,369226	0,478462	77,16933
Produto C. c/sp	189181	0,365132	0,466923	78,19969
Produto F c/sp	181585	0,348002	0,466154	74,65387
Produto D c/sp	180924	0,346511	0,463077	74,828
Produto G c/sp	186741	0,35963	0,473846	75,89588
Produto B c/sp	187781	0,361975	0,469231	77,14223
Produto E c/sp	186040	0,358049	0,473846	75,56225
Produto H c/sp	184355	0,354249	0,473846	74,7603
Produto P c/sp	181029	0,346748	0,470769	73,65562
Produto L. c/sp	182807	0,350758	0,47	74,62931
Produto K c/sp	169029	0,319686	0,470769	67,90708
Produto J C/sp	164983	0,310561	0,47	66,07683
Produto I c/sp	176426	0,336367	0,474615	70,87156

C. Dados utilizados para a Validação do Método Analítico

Tabela C-25 - Dados do elemento Ag para a Validação do método Analítico. ¹Concentração em mg.L⁻¹.

		NºAmostra	Intensidade	RSD (%)	Int s/Branco	[C] ¹
Linearidade	sol D 50%	16	7641,421342	1,45	3497,445268	0,17769
			7531,370595		3216,151723	0,17769
			7423,606007		3676,4912	0,17769
	sol D 80%	17	8821,643282	1	4677,667208	0,27308
			8914,792908		4599,574036	0,27308
			8999,951617		5252,83681	0,27308
	sol D 100%	18	8112,067542	4,49	3968,091468	0,35154
			7899,413001		3584,194129	0,35154
			8617,342667		4870,22786	0,35154
	sol D 130%	19	8571,042358	5,82	4427,066284	0,45462
			9452,550679		5137,331807	0,45462
			8548,458713		4801,343906	0,45462
	sol D 150%	20	9522,21145	2,29	5378,235376	0,52385
			9580,854715		5265,635843	0,52385
			9932,769936		6185,655129	0,52385
	sol D 0%	21	4326,843872	2,58	182,8677979	0
			4472,981445		157,7625732	0
			4252,7995		505,6846924	0
	Branco	22	4143,976074	7,16	-	-
			4315,218872		-	-
			3747,114807		-	-
Exatidão	sol D 50%	32	7856,120788	5,05	3939,768371	0,219
			7571,948173		3083,77533	0,219
			8362,377917		4445,674487	0,219
	sol D 100%	33	10157,13211	9,95	6240,779696	0,457
			9028,018506		4539,845663	0,457
			8349,304698		4432,601268	0,457
	sol D 150%	34	5336,961828	2,04	1420,609411	0,683
			5364,636529		876,4636865	0,683
			5540,69225		1623,98882	0,683
	Sol D 0%	35	4526,027588	4,17	609,6751709	0
			4396,163208		-92,0096348	0
			4770,723537		854,0201066	0
	Branco	36	3916,352417	8,04	-	-
			4488,172843		-	-
			3916,70343		-	-
Repetibilidade 1	sol D 100%	55	9467,072922	17,75	5403,444871	0,35615
			11066,56353		7025,604604	0,35615
			7723,396484		3515,50769	0,35615

	sol D 100%	56	11522,66297	14,07	7459,034919	0,35692
			9680,237389		5639,278466	0,35692
			8762,623541		4554,734747	0,35692
	sol D 100%	57	11777,93828	12,76	7714,310225	0,35769
			12897,32877		8856,369846	0,35769
			9976,079342		5768,190548	0,35769
	sol D 100%	58	10227,76542	5,91	6164,137372	0,34846
			9103,277849		5062,318925	0,34846
			9522,115695		5314,226901	0,34846
	sol D 100%	59	11541,30672	6,32	7477,678671	0,35
			10621,93799		6580,979065	0,35
			10208,02501		6000,136219	0,35
	sol D 100%	60	9436,019442	4,23	5372,39139	0,35308
			8679,846017		4638,887094	0,35308
			8967,041552		4759,152758	0,35308
	sol D 0%	61	4261,329468	4,09	197,701416	0
			4157,715881		116,756958	0
			4500,987305		293,0985107	0
	Branco	62	4063,628052	2,21	-	-
			4040,958923		-	-
			4207,888794		-	-
Repetibilidade 2	sol D 100%	81	13143,9618	62,11	8710,816412	0,35846
			4859,105095		885,6719893	0,35846
			4960,129871		564,4739592	0,35846
	sol D 100%	82	5078,286621	5,32	645,1412292	0,35769
			4895,827104		922,3939982	0,35769
			4568,885254		173,229342	0,35769
	sol D 100%	83	4738,967041	0,5	305,8216491	0,35692
			4707,065186		733,6320801	0,35692
			4692,682373		297,0264611	0,35692
	sol D 100%	84	5979,861328	17,08	1546,715936	0,35615
			4374,713989		401,2808838	0,35615
			4664,931396		269,2754846	0,35615
	sol D 100%	85	4565,388672	2,14	132,24328	0,35077
			4418,24939		444,8162842	0,35077
			4386,665405		-8,99050664	0,35077
	sol D 100%	86	4365,338257	16,14	-67,8071351	0,34923
			5889,669551		1916,236445	0,34923
			4685,543915		289,8880033	0,34923
	sol D 0%	87	4318,189575	4,23	-114,955817	0
			4055,283081		81,84997559	0
			4399,535742		3,879829779	0
	Branco	88	4433,145392	5,98	-	-
			3973,433105		-	-
			4395,655912		-	-

Repetibilidade 3	sol D 100%	107	4336,838135	3,17	368,5705566	0,35692
			4521,344201		747,9705442	0,35692
			4617,335693		653,0472412	0,35692
	sol D 100%	108	4818,619019	5,91	850,3514404	0,35769
			4856,118082		1082,744424	0,35769
			4359,879639		395,5911865	0,35769
	sol D 100%	109	4650,447388	3,02	682,1798096	0,36154
			4398,016357		624,6427002	0,36154
			4436,900879		472,6124268	0,36154
	sol D 100%	110	4869,605362	6,42	901,3377836	0,35846
			4947,720186		1174,346529	0,35846
			4386,374146		422,0856934	0,35846
	sol D 100%	111	5099,620483	3,89	1131,352905	0,35385
			4830,865112		1057,491455	0,35385
			5212,757333		1248,468881	0,35385
	sol D 100%	112	4660,107487	4,41	691,8399086	0,31462
			4311,904968		538,531311	0,31462
			4657,292268		693,0038162	0,31462
	sol D 0%	113	4454,144084	4,57	485,8765055	0
			4088,653748		315,2800903	0
			4398,51896		434,2305078	0
	Branco	114	3968,267578	2,85	-	-
			3773,373657		-	-
			3964,288452		-	-

Tabela C-26 - Dados do elemento As para a Validação do método Analítico. ¹Concentração em mg.L⁻¹.

		NºAmostra	Intensidade	RSD (%)	Int s/Branco	[C]
Linearidade	sol A 50%	1	71332,07366	2,92	60791,90618	0,826154
			67325,19006		56935,12463	0,826154
			68890,57067		58425,45421	0,826154
	sol A 80%	2	104055,8402	1,35	93515,67276	1,345385
			103305,702		92915,63652	1,345385
			101361,4987		90896,38221	1,345385
	sol A 100%	3	131383,8814	0,93	120843,7139	1,698462
			129034,5924		118644,527	1,698462
			130713,8415		120248,725	1,698462
	sol A 130%	4	151307,8295	1,76	140767,662	2,229231
			150968,6535		140578,5881	2,229231
			146574,8052		136109,6887	2,229231
	sol A 150%	5	183059,0618	2,6	172518,8943	2,529231
			180539,8558		170149,7903	2,529231
			174043,8393		163578,7228	2,529231
	sol A 0%	21	13005,17823	2,1	2465,010753	0
			12624,73623		2234,670801	0

	Branco	22	12814,95723	1,01	2349,840777	0
			10540,16748		-	-
			10390,06543		-	-
			10465,11646		-	-
Exatidão	sol A 50%	23	68346,71788	2,62	56120,58815	0,823846
			68002,92863		57336,64664	0,823846
			65146,94684		53700,74098	0,823846
	sol D 100%	24	107327,8283	1,5	95101,6986	1,707692
			105539,6134		94873,33139	1,707692
			108757,9727		97311,76681	1,707692
	sol A 150%	25	193626,0811	4,11	181399,9514	2,524615
			191231,98		180565,698	2,524615
			179205,6494		167759,4436	2,524615
	Sol A 0%	35	12332,30786	0,9	106,1781341	0
			12489,91992		1823,637939	0
			12411,11389		964,9080368	0
	Branco	36	12226,12973	9,64	-	-
			10666,28198		-	-
			11446,20585		-	-
Repetibilidade 1	sol A 100%	37	128175,8258	2,86	116432,7304	1,684615
			135320,0576		123683,454	1,684615
			133949,5493		122259,6997	1,684615
	sol A 100%	38	125887,7038	3,84	114144,6084	1,703077
			133651,0402		122014,4366	1,703077
			135366,17		123676,3205	1,703077
	sol A 100%	39	138036,0284	3,49	126292,933	1,698462
			140263,7388		128627,1351	1,698462
			131125,6385		119435,7889	1,698462
	sol A 100%	40	158507,6998	3	146764,6044	1,703077
			149519,4661		137882,8625	1,703077
			152244,3651		140554,5156	1,703077
	sol A 100%	41	155982,9327	0,88	144239,8372	1,703077
			157795,7161		146159,1124	1,703077
			158697,3867		147007,5371	1,703077
	sol A 100%	42	159942,8371	4,22	148199,7417	1,698462
			147209,88		135573,2763	1,698462
			151743,8142		140053,9646	1,698462
	sol A 0%	61	14516,47412	6,47	2773,378707	0
			13245,56787		1608,964215	0
			13881,021		2191,171461	0
	Branco	62	11743,09542	0,64	-	-
			11636,60366		-	-
			11689,84954		-	-
Repetibilidade 2	sol A 100%	63	172557,7936	1,37	159750,8834	1,684615
			172270,5577		160429,816	1,684615

			168357,3294		156033,5035	1,684615
	sol A 100%	64	168875,0838	1,74	156068,1737	1,689231
			163759,8464		151919,1047	1,689231
			168727,4482		156403,6223	1,689231
	sol A 100%	65	171884,9087	3,68	159077,9986	1,686923
			160353,1432		148512,4015	1,686923
			162810,9502		150487,1243	1,686923
	sol A 100%	66	168718,7028	1,57	155911,7927	1,689231
			164139,7605		152299,0188	1,689231
			164280,329		151956,503	1,689231
	sol A 100%	67	171288,1929	0,54	158481,2827	1,696154
			172591,3016		160750,5599	1,696154
			170784,5478		158460,7219	1,696154
	sol A 100%	68	177003,6243	2,55	164196,7142	1,686923
			174379,2783		162538,5366	1,686923
			168387,7072		156063,8812	1,686923
	sol A 0%	87	14753,76807	0,02	1946,857889	0
			14757,00632		2916,264625	0
			14755,3872		2431,561257	0
	Branco	88	12806,91018	5,54	-	-
			11840,7417		-	-
			12323,82594		-	-
Repetibilidade 3	sol A 100%	89	169521,5167	3,23	157183,3267	1,668462
			167273,3383		155623,3121	1,668462
			177804,3406		165810,2325	1,668462
	sol A 100%	90	187017,7449	0,25	174679,5549	1,686923
			186221,5637		174571,5376	1,686923
			186227,3167		174233,2086	1,686923
	sol A 100%	91	207618,6363	2	195280,4463	1,696154
			199466,3371		187816,311	1,696154
			203764,3483		191770,2402	1,696154
	sol A 100%	92	207776,8803	1,88	195438,6903	1,689231
			200424,907		188774,8809	1,689231
			202268,2585		190274,1504	1,689231
	sol A 100%	93	197474,6159	0,37	185136,4258	1,698462
			197557,2376		185907,2115	1,698462
			198779,9068		186785,7987	1,698462
	sol A 100%	94	200705,6335	0,87	188367,4435	1,700769
			199843,2521		188193,226	1,700769
			197367,8661		185373,758	1,700769
	sol A 0%	113	14787,78809	0,28	2449,598038	0
			14730,02405		3079,997923	0
			14758,90607		2764,79798	0
	Branco	114	12338,19005	4,06	-	-
			11650,02612		-	-

			11994,10809		-	-
--	--	--	-------------	--	---	---

Tabela C-27 - Dados do elemento Au para a Validação do método Analítico. ¹Concentração em mg.L⁻¹.

		NºAmostra	Intensidade	RSD (%)	Int s/Branco	[C]
Linearidade	sol C 50%	11	178519,4321	1,77	115882,6626	0,273077
			183917,5572		119392,0016	0,273077
			184281,64		120700,4774	0,273077
	sol C 80%	12	249394,0866	2,71	186757,3171	0,416923
			241288,6425		176763,0869	0,416923
			254643,1708		191062,0082	0,416923
	sol C 100%	13	279389,5523	1,46	216752,7828	0,526923
			276876,9072		212351,3516	0,526923
			284889,6648		221308,5022	0,526923
	sol C 130%	14	341964,8642	1,23	279328,0947	0,683077
			334285,326		269759,7703	0,683077
			335361,226		271780,0634	0,683077
	sol C 150%	15	392020,7514	1,42	329383,9819	0,784615
			401962,7569		337437,2012	0,784615
			401728,3443		338147,1817	0,784615
	sol C 0%	21	70087,29492	2,2	7450,525391	0
			67941,86133		3416,30568	0
			69014,57813		5433,415535	0
	Branco	22	62636,76953	2,1	-	-
			64525,55565		-	-
			63581,16259		-	-
Exatidão	sol C 50%	29	180324,7855	2,66	116998,4095	0,263846
			186383,9052		119679,1415	0,263846
			176848,301		111832,7312	0,263846
	sol C 100%	30	272240,4097	1,32	208914,0338	0,509231
			273288,6884		206583,9247	0,509231
			278987,6205		213972,0507	0,509231
	sol C 150%	31	393918,8579	2,18	330592,4819	0,771538
			401734,103		335029,3394	0,771538
			384576,0283		319560,4584	0,771538
	Sol C 0%	35	75779,79014	0,76	12453,41417	0
			76595,78717		9891,023496	0
			76187,78866		11172,21883	0
	Branco	36	63326,37598	3,67	-	-
			66704,76367		-	-
			65015,56982		-	-
Repetibilidade 1	sol C 100%	49	262184,7113	1,55	195706,5062	0,526923
			270150,8331		203370,9971	0,526923
			264424,5514		197795,5309	0,526923
	sol C 100%	50	254981,6607	1,83	188503,4557	0,517692

			250159,2345		183379,3985	0,517692
			245810,7064		179181,6858	0,517692
	sol C 100%	51	258822,377	0,61	192344,172	0,52
			256633,2401		189853,4041	0,52
			259660,9112		193031,8906	0,52
	sol C 100%	52	264457,4779	1,48	197979,2728	0,521538
			259686,5685		192906,7325	0,521538
			256810,4293		190181,4088	0,521538
	sol C 100%	53	255307,4255	8,32	188829,2204	0,521538
			256599,3287		189819,4928	0,521538
			294683,2291		228054,2086	0,521538
	sol C 100%	54	264475,3948	1,13	197997,1897	0,516923
			260496,4095		193716,5736	0,516923
			258725,2105		192096,19	0,516923
	sol C 0%	61	72804,28125	0,63	6326,076179	0
			73452,68741		6672,851414	0
			73128,48433		6499,463797	0
	Branco	62	66478,20507	0,32	-	-
			66779,83599		-	-
			66629,02053		-	-
Repetibilidade 2	sol C 100%	75	320020,6028	3,2	256882,3308	0,52
			301789,1113		237864,1149	0,52
			304275,3356		240743,7014	0,52
	sol C 100%	76	296700,908	1,76	233562,6361	0,526923
			305706,3561		241781,3597	0,526923
			306097,7889		242566,1547	0,526923
	sol C 100%	77	296170,8432	1,96	233032,5712	0,52
			307605,1833		243680,1869	0,52
			304597,9218		241066,2876	0,52
	sol C 100%	78	314824,5686	1,91	251686,2966	0,525385
			314123,5605		250198,5641	0,525385
			304213,8285		240682,1943	0,525385
	sol C 100%	79	312814,4318	2,1	249676,1598	0,524615
			318980,207		255055,2106	0,524615
			306437,0694		242905,4352	0,524615
	sol C 100%	80	316757,6115	3,32	253619,3395	0,523846
			311318,9431		247393,9467	0,523846
			296967,1533		233435,5191	0,523846
	sol C 0%	87	70465,52448	2,13	7327,2525	0
			68377,20898		4452,212582	0
			69421,36673		5889,732541	0
	Branco	88	63138,27198	0,88	-	-
			63924,9964		-	-
			63531,63419		-	-
Repetibilidade 3	sol C 100%	101	335494,5672	2,64	277126,076	0,520769

			331799,6179		269386,3777	0,520769
			318934,0145		258543,1489	0,520769
	sol C 100%	102	319869,8451	1,29	261501,3539	0,521538
			321581,7702		259168,5301	0,521538
			313745,8776		253355,0119	0,521538
	sol C 100%	103	300666,0405	2,27	242297,5493	0,521538
			305119,0821		242705,842	0,521538
			314312,9861		253922,1205	0,521538
	sol C 100%	104	331328,1298	0,73	272959,6386	0,524615
			331167,2136		268753,9735	0,524615
			327067,9435		266677,0779	0,524615
	sol C 100%	105	319487,629	1,23	261119,1378	0,520769
			326921,2887		264508,0486	0,520769
			325685,466		265294,6003	0,520769
	sol C 100%	106	316046,8948	2,04	257678,4036	0,522308
			329057,0079		266643,7677	0,522308
			321112,2523		260721,3866	0,522308
	sol C 0%	113	64868,88086	1,92	6500,389648	0
			66653,55926		4240,319141	0
			65761,22006		5370,354395	0
	Branco	114	58368,49121	4,74	-	-
			62413,24012		-	-
			60390,86567		-	-

Tabela C-28 - Dados do elemento Ba para a Validação do método Analítico. ¹Concentração em mg.L⁻¹.

		NºAmostra	Intensidade	RSD(%)	Int s/Branco	[C]
Linearidade	sol A 50%	1	110017027,6	0,87	107687406,9	0,826154
			108722763,2		106371643,4	0,826154
			108159343,9		105818973,6	0,826154
	sol A 80%	2	200937635,5	5,87	198608014,8	1,345385
			180399703,6		178048583,7	1,345385
			183611310,6		181270940,3	1,345385
	sol A 100%	3	223968953,8	2,31	221639333	1,698462
			233992803,4		231641683,5	1,698462
			226119584		223779213,7	1,698462
	sol A 130%	4	318496279,7	1,68	316166659	2,229231
			329263738,6		326912618,7	2,229231
			325154269,5		322813899,2	2,229231
	sol A 150%	5	340220371,6	0,08	337890750,8	2,529231
			340645672		338294552,2	2,529231
			340724128,9		338383758,6	2,529231
	sol A 0%	21	2420835,372	0,93	91214,61637	0
			2389236,688		38116,82942	0
			2405036,03		64665,72289	0

	Branco	22	2329620,756	0,65	-	-
			2351119,858		-	-
			2340370,307		-	-
Exatidão	sol A 50%	23	104734520,9	3,13	102503692,9	0,823846
			108729843,1		106461507	0,823846
			111479932,3		109230350,3	0,823846
	sol D 100%	24	221203314,1	2,09	218972486	1,707692
			230586850,4		228318514,3	1,707692
			225093380,3		222843798,2	1,707692
	sol A 150%	25	340897406,2	0,25	338666578,1	2,524615
			340685723,9		338417387,8	2,524615
			342254108,6		340004526,6	2,524615
	Sol A 0%	35	2444256,625	1,07	213428,5625	0
			2407396,094		139059,9915	0
			2425826,359		176244,277	0
	Branco	36	2230828,063	1,18	-	-
			2268336,102		-	-
			2249582,082		-	-
Repetibilidade 1	sol A 100%	37	255235673,1	3,46	252960469,3	1,684615
			247294107,3		244974124,6	1,684615
			264976750,3		262679157	1,684615
	sol A 100%	38	254040751,3	3,18	251765547,5	1,703077
			254095230,2		251775247,4	1,703077
			240318697,3		238021104	1,703077
	sol A 100%	39	277294377,9	1,23	275019174,1	1,698462
			273547594,9		271227612,2	1,698462
			270566317,4		268268724,1	1,698462
	sol A 100%	40	247123399,2	6,8	244848195,3	1,703077
			276229455,5		273909472,7	1,703077
			245099885,5		242802292,2	1,703077
	sol A 100%	41	269828399,4	5,41	267553195,6	1,703077
			285549751,6		283229768,9	1,703077
			300726766,4		298429173,1	1,703077
	sol A 100%	42	222440055,3	6,12	220164851,5	1,698462
			242838209,7		240518227	1,698462
			250760314,2		248462720,9	1,698462
	sol A 0%	61	2476662,256	0,58	201458,4435	0
			2456384,908		136402,1578	0
			2466523,582		168930,3006	0
	Branco	62	2275203,813	1,38	-	-
			2319982,75		-	-
			2297593,281		-	-
Repetibilidade 2	sol A 100%	63	316885814,3	2,39	314688996,9	1,684615
			304777778,4		302579952,9	1,684615
			303562821,3		301365499,8	1,684615

	sol A 100%	64	321543442	0,65	319346624,5	1,689231
			317414921,6		315217096	1,689231
			319477085,9		317279764,4	1,689231
	sol A 100%	65	309031471,8	1,58	306834654,4	1,686923
			312520251,8		310322426,2	1,686923
			318795047,2		316597725,7	1,686923
	sol A 100%	66	313894799,6	2,17	311697982,2	1,689231
			316399590,7		314201765,2	1,689231
			326956305,6		324758984,1	1,689231
	sol A 100%	67	325580626,5	1,15	323383809	1,696154
			320402587,9		318204762,4	1,696154
			327611109,7		325413788,2	1,696154
	sol A 100%	68	312910631,4	1,31	310713814	1,686923
			318224152,2		316026326,6	1,686923
			321121743,2		318924421,7	1,686923
	sol A 0%	87	2333634,838	1,26	136817,4003	0
			2292444,563		94619	0
			2313039,7		115718,2002	0
	Branco	88	2196817,438	0,03	-	-
			2197825,563		-	-
			2197321,5		-	-
Repetibilidade 3	sol A 100%	89	321399776	1,02	319288800,1	1,668462
			324674184,6		322566806,4	1,668462
			328032513,9		325923336,8	1,668462
	sol A 100%	90	334690426,7	0,66	332579450,8	1,686923
			330529009,4		328421631,2	1,686923
			333787511		331678334	1,686923
	sol A 100%	91	337916732,9	1,02	335805757,1	1,696154
			344862550,4		342755172,2	1,696154
			341377972,5		339268795,5	1,696154
	sol A 100%	92	291213204,1	1,24	289102228,2	1,689231
			288805793,5		286698415,4	1,689231
			295908417		293799240	1,689231
	sol A 100%	93	344802627,1	1,34	342691651,3	1,698462
			335918329,8		333810951,7	1,698462
			338655879,3		336546702,3	1,698462
	sol A 100%	94	336010270,8	0,53	333899294,9	1,700769
			337557394,9		335450016,7	1,700769
			339554719,9		337445542,9	1,700769
	sol A 0%	113	2237035,625	0,55	126059,75	0
			2254394		147015,8569	0
			2245714,813		136537,8034	0
	Branco	114	2110975,875	0,12	-	-
			2107378,143		-	-
			2109177,009		-	-

Tabela C-29- Dados do elemento Cd para a Validação do método Analítico. ¹Concentração em mg.L⁻¹.

		NºAmostra	Intensidade	RSD(%)	Int s/Branco	[C]
Linearidade	sol A 50%	1	3046172,968	1,54	2956261,363	0,826154
			3141525,306		3054836,435	0,826154
			3096420,333		3008120,095	0,826154
	sol A 80%	2	4531552,038	1,32	4441640,432	1,345385
			4440378,762		4353689,891	1,345385
			4552684,794		4464384,556	1,345385
	sol A 100%	3	5649051,138	0,7	5559139,532	1,698462
			5570337,724		5483648,852	1,698462
			5605136,312		5516836,074	1,698462
	sol A 130%	4	7787047,889	1,91	7697136,284	2,229231
			7641676,681		7554987,81	2,229231
			7494736,498		7406436,259	2,229231
	sol A 150%	5	9534323,633	4,07	9444412,027	2,529231
			8822476,855		8735787,984	2,529231
			8996185,056		8907884,818	2,529231
	sol A 0%	21	99973,23692	0,3	10061,63138	0
			100403,7458		13714,87472	0
			100188,4914		11888,25305	0
	Branco	22	89911,60554	2,58	-	-
			86688,87109		-	-
			88300,23832		-	-
Exatidão	sol A 50%	23	2993221,533	0,32	2907381,506	0,823846
			3012284,791		2921140,187	0,823846
			3005158,401		2916666,086	0,823846
	sol D 100%	24	5063446,732	3,01	4977606,705	1,707692
			5049929,937		4958785,334	1,707692
			5324440,376		5235948,061	1,707692
	sol A 150%	25	9506213,54	0,53	9420373,512	2,524615
			9550036,708		9458892,104	2,524615
			9606623,097		9518130,782	2,524615
	Sol A 0%	35	104668,4341	3,42	18828,40674	0
			99724,03125		8579,42783	0
			102196,2327		13703,91728	0
	Branco	36	85840,02734	4,24	-	-
			91144,60342		-	-
			88492,31538		-	-
Repetibilidade 1	sol A 100%	37	6227176,364	2,73	6129556,774	1,684615
			6548104,11		6451687,166	1,684615
			6275374,024		6178355,757	1,684615
	sol A 100%	38	6384947,755	1,18	6287328,164	1,703077
			6370288,504		6273871,559	1,703077
			6508677,609		6411659,341	1,703077

	sol A 100%	39	6611966,497	6,79	6514346,907	1,698462
			7557445,252		7461028,307	1,698462
			7272269,888		7175251,62	1,698462
	sol A 100%	40	7295520,477	5,08	7197900,886	1,703077
			6607142,713		6510725,768	1,703077
			6829942,305		6732924,038	1,703077
	sol A 100%	41	8293912,892	2,58	8196293,301	1,703077
			8016011,414		7919594,47	1,703077
			7887547,235		7790528,967	1,703077
	sol A 100%	42	7429185,031	3,14	7331565,44	1,698462
			7122806,195		7026389,25	1,698462
			7576299,607		7479281,339	1,698462
	sol A 0%	61	103705,3359	1,03	6085,745395	0
			105223,9668		8807,022513	0
			104464,6514		7446,383954	0
	Branco	62	97619,59054	0,88	-	-
			96416,94428		-	-
			97018,26741		-	-
Repetibilidade 2	sol A 100%	63	7755047,689	0,86	7663932,074	1,684615
			7844245,842		7752931,241	1,684615
			7713957,261		7622742,153	1,684615
	sol A 100%	64	8266872,24	0,9	8175756,624	1,689231
			8341326,415		8250011,813	1,689231
			8191871,162		8100656,054	1,689231
	sol A 100%	65	7794595,508	1,96	7703479,893	1,686923
			7576949,582		7485634,981	1,686923
			7507838,015		7416622,907	1,686923
	sol A 100%	66	7996062,385	2,5	7904946,77	1,689231
			8008123,072		7916808,471	1,689231
			7660056,959		7568841,85	1,689231
	sol A 100%	67	8285401,085	3,28	8194285,47	1,696154
			7807124,501		7715809,9	1,696154
			7860872,864		7769657,756	1,696154
	sol A 100%	68	8065644,264	0,6	7974528,648	1,686923
			7990823,412		7899508,811	1,686923
			7976973,983		7885758,875	1,686923
	sol A 0%	87	101021,8242	2,49	9906,209038	0
			97530,16797		6215,566832	0
			99275,99609		8060,887935	0
	Branco	88	91115,61518	0,15	-	-
			91314,60114		-	-
			91215,10816		-	-
Repetibilidade 3	sol A 100%	89	7768060,02	1,14	7681128,252	1,668462
			7921508,271		7836704,516	1,668462
			7925865,729		7839997,967	1,668462

	sol A 100%	90	8682024,169	0,97	8595092,401	1,686923
			8712296,464		8627492,708	1,686923
			8842492,906		8756625,144	1,686923
	sol A 100%	91	9333749,442	0,31	9246817,674	1,696154
			9311457,33		9226653,574	1,696154
			9368802,431		9282934,669	1,696154
	sol A 100%	92	9659476,984	3,73	9572545,216	1,689231
			8997718,884		8912915,129	1,689231
			9526918,644		9441050,882	1,689231
	sol A 100%	93	9086568,271	0,86	8999636,503	1,698462
			9147253,392		9062449,637	1,698462
			8992416,182		8906548,42	1,698462
	sol A 100%	94	9484996,346	0,2	9398064,578	1,700769
			9468616,389		9383812,633	1,700769
			9448018,921		9362151,16	1,700769
	sol A 0%	113	104510,6904	1,54	17578,92237	0
			102257,4718		17453,71591	0
			103384,0811		17516,31914	0
	Branco	114	86931,76799	1,75	-	-
			84803,75586		-	-
			85867,76192		-	-

Tabela C--30 - Dados do elemento Co para a Validação do método Analítico. ¹Concentração em mg.L⁻¹.

		NºAmostra	Intensidade	RSD(%)	Int s/Branco	[C]
Linearidade	sol A 50%	1	1518909,369	0,78	1432760,86	0,826154
			1528245,853		1444067,707	0,826154
			1504841,981		1419678,653	0,826154
	sol A 80%	2	2234579,186	2,57	2148430,676	1,345385
			2147643,987		2063465,841	1,345385
			2254299,724		2169136,395	1,345385
	sol A 100%	3	2805384,416	1,58	2719235,907	1,698462
			2721389,079		2637210,932	1,698462
			2784774,737		2699611,409	1,698462
	sol A 130%	4	3568034,034	4,16	3481885,524	2,229231
			3640862,388		3556684,241	2,229231
			3862655,941		3777492,613	2,229231
	sol A 150%	5	4295633,55	0,45	4209485,04	2,529231
			4314053,061		4229874,915	2,529231
			4334174,882		4249011,554	2,529231
	sol A 0%	21	97394,67208	1,29	11246,16231	0
			95637,38086		11459,23438	0
			96516,02647		11352,69834	0
	Branco	22	86148,50977	1,64	-	-
			84178,14648		-	-

			85163,32813		-	-
Exatidão	sol A 50%	23	1489486,624	1,69	1401516,453	0,823846
			1445331,902		1356092,415	0,823846
			1448324,291		1359719,462	0,823846
	sol D 100%	24	2725064,087	3,14	2637093,916	1,707692
			2560323,043		2471083,556	1,707692
			2662880,593		2574275,764	1,707692
	sol A 150%	25	4471938,153	0,85	4383967,981	2,524615
			4439131,582		4349892,096	2,524615
			4515392,094		4426787,265	2,524615
	Sol A 0%	35	96803,80273	1,66	8833,631512	0
			99108,76397		9869,277279	0
			97956,28335		9351,454396	0
	Branco	36	87970,17122	1,01	-	-
			89239,48669		-	-
			88604,82896		-	-
Repetibilidade 1	sol A 100%	37	3099846,517	2,3	3008388,246	1,684615
			3131788,117		3036855,306	1,684615
			2996398,825		2903203,284	1,684615
	sol A 100%	38	3083949,753	2,45	2992491,481	1,703077
			3103628,889		3008696,079	1,703077
			3225806,405		3132610,864	1,703077
	sol A 100%	39	3384513,163	3,59	3293054,891	1,698462
			3218357,444		3123424,634	1,698462
			3159084,456		3065888,915	1,698462
	sol A 100%	40	3210946,261	4,16	3119487,989	1,703077
			3170775,838		3075843,027	1,703077
			3423745,768		3330550,227	1,703077
	sol A 100%	41	3603630,312	2,82	3512172,041	1,703077
			3700565,869		3605633,058	1,703077
			3497303,338		3404107,797	1,703077
	sol A 100%	42	3460986,203	1,4	3369527,932	1,698462
			3514104,125		3419171,314	1,698462
			3559123,87		3465928,329	1,698462
	sol A 0%	61	100730,9043	0,37	9272,632813	0
			101256,2656		6323,455078	0
			100993,585		7798,043945	0
	Branco	62	91458,27148	2,64	-	-
			94932,81055		-	-
			93195,54102		-	-
Repetibilidade 2	sol A 100%	63	3797977,758	0,86	3709149,759	1,684615
			3748389,808		3660780,489	1,684615
			3810024,806		3721806,147	1,684615
	sol A 100%	64	3646213,944	1,66	3557385,946	1,689231
			3726521,106		3638911,787	1,689231

			3607419,486		3519200,827	1,689231
	sol A 100%	65	3757733,764	1,56	3668905,765	1,686923
			3675694,499		3588085,181	1,686923
			3646724,34		3558505,681	1,686923
	sol A 100%	66	3680403,103	0,57	3591575,104	1,689231
			3666244,466		3578635,148	1,689231
			3639516,836		3551298,178	1,689231
	sol A 100%	67	3820184,678	1,15	3731356,679	1,696154
			3766452,173		3678842,854	1,696154
			3733924,311		3645705,653	1,696154
	sol A 100%	68	3825667,009	0,85	3736839,01	1,686923
			3767311,576		3679702,258	1,686923
			3820792,523		3732573,865	1,686923
	sol A 0%	87	96672,11914	0,62	7844,120251	0
			97529,23828		9919,919922	0
			97100,67871		8882,020087	0
	Branco	88	88827,99889	0,98	-	-
			87609,31836		-	-
			88218,65862		-	-
Repetibilidade 3	sol A 100%	89	3839614,66	1,28	3756533,292	1,668462
			3907030,284		3821640,459	1,668462
			3810868,853		3726633,256	1,668462
	sol A 100%	90	4166834,011	0,23	4083752,643	1,686923
			4176977,427		4091587,602	1,686923
			4186254,459		4102018,862	1,686923
	sol A 100%	91	4445078,391	1,13	4361997,024	1,696154
			4377705,443		4292315,618	1,696154
			4475483,001		4391247,404	1,696154
	sol A 100%	92	3482338,774	0,93	3399257,407	1,689231
			3542333,433		3456943,607	1,689231
			3490486,692		3406251,096	1,689231
	sol A 100%	93	4516727,542	1,66	4433646,175	1,698462
			4576344,86		4490955,035	1,698462
			4427447,314		4343211,718	1,698462
	sol A 100%	94	4477376,49	0,95	4394295,123	1,700769
			4530440,433		4445050,608	1,700769
			4562431,822		4478196,226	1,700769
	sol A 0%	113	99526,67383	0,29	16445,30664	0
			99935,00464		14545,1793	0
			99730,83924		15495,24297	0
	Branco	114	83081,36719	1,94	-	-
			85389,82534		-	-
			84235,59627		-	-

Tabela C-31 - Dados do elemento Cr para a Validação do método Analítico. ¹Concentração em mg.L⁻¹.

		NºAmostra	Intensidade	RSD(%)	Int s/Branco	[C]
Linearidade	sol A 50%	1	1019605,319	2,25	953927,5003	0,826154
			1064652,495		998949,1951	0,826154
			1031338,338		965647,779	0,826154
	sol A 80%	2	1649632,32	2,11	1583954,502	1,345385
			1582347,74		1516644,44	1,345385
			1625721,32		1560030,761	1,345385
	sol A 100%	3	1980334,056	1,73	1914656,238	1,698462
			1931554,815		1865851,515	1,698462
			1997046,154		1931355,595	1,698462
	sol A 130%	4	2533374,134	2,02	2467696,315	2,229231
			2635553,167		2569849,867	2,229231
			2566464,594		2500774,035	2,229231
	sol A 150%	5	3082296,918	0,12	3016619,1	2,529231
			3085634,049		3019930,749	2,529231
			3078217,247		3012526,688	2,529231
	sol A 0%	21	69399,33398	0,37	3721,515625	0
			69764,22656		4060,926758	0
			69581,78027		3891,221191	0
	Branco	22	65677,81836	0,03	-	-
			65703,2998		-	-
			65690,55908		-	-
Exatidão	sol A 50%	23	999098,5538	3,17	931940,503	0,823846
			1063883,377		998021,6533	0,823846
			1039693,002		973183,115	0,823846
	sol D 100%	24	1864379,347	2,28	1797221,296	1,707692
			1841438,535		1775576,811	1,707692
			1783515,992		1717006,105	1,707692
	sol A 150%	25	3105248,048	1,97	3038089,997	2,524615
			3045704,191		2979842,467	2,524615
			2985471,388		2918961,501	2,524615
	Sol A 0%	35	72821,9707	0,5	5663,919941	0
			72308,65039		6446,926265	0
			72565,31055		6055,423103	0
	Branco	36	67158,05076	1,38	-	-
			65861,72413		-	-
			66509,88744		-	-
Repetibilidade 1	sol A 100%	37	2112406,537	0,36	2043893,101	1,684615
			2104056,693		2032497,016	1,684615
			2097498,69		2027462,134	1,684615
	sol A 100%	38	2055071,849	2,42	1986558,414	1,703077
			2067133,211		1995573,534	1,703077
			2148132,712		2078096,156	1,703077

	sol A 100%	39	2135593,7	2,04	2067080,264	1,698462
			2223670,584		2152110,907	1,698462
			2191625,672		2121589,116	1,698462
	sol A 100%	40	2038340,339	0,76	1969826,903	1,703077
			2068329,278		1996769,601	1,703077
			2045537,661		1975501,105	1,703077
	sol A 100%	41	2474267,419	2,99	2405753,984	1,703077
			2625773,176		2554213,499	1,703077
			2536433,36		2466396,804	1,703077
	sol A 100%	42	2382083,522	1,45	2313570,087	1,698462
			2316208,445		2244648,768	1,698462
			2364781,545		2294744,988	1,698462
	sol A 0%	61	74239,38672	0,32	5725,951172	0
			74571,44531		3011,76824	0
			74405,41602		4368,859706	0
	Branco	62	68513,43555	3,08	-	-
			71559,67707		-	-
			70036,55631		-	-
Repetibilidade 2	sol A 100%	63	2493820,611	1,83	2428010,885	1,684615
			2585895,683		2522462,069	1,684615
			2551340,417		2486718,747	1,684615
	sol A 100%	64	2635031,56	2,47	2569221,833	1,689231
			2768717,112		2705283,499	1,689231
			2705337,686		2640716,016	1,689231
	sol A 100%	65	2534670,252	1,76	2468860,525	1,686923
			2609709,992		2546276,379	1,686923
			2617068,329		2552446,659	1,686923
	sol A 100%	66	2643367,535	2,03	2577557,808	1,689231
			2613250,708		2549817,095	1,689231
			2540820,688		2476199,018	1,689231
	sol A 100%	67	2625658,39	1,5	2559848,664	1,696154
			2704432,893		2640999,279	1,696154
			2678212,368		2613590,698	1,696154
	sol A 100%	68	2678726,888	0,55	2612917,161	1,686923
			2702390,124		2638956,511	1,686923
			2674958,449		2610336,779	1,686923
	sol A 0%	87	70188,70898	0,18	4378,982422	0
			70007,63086		6574,017575	0
			70098,16992		5476,499998	0
	Branco	88	65809,72656	2,6	-	-
			63433,61328		-	-
			64621,66992		-	-
Repetibilidade 3	sol A 100%	89	2593427,383	0,94	2531336,992	1,668462
			2558808,302		2495925,092	1,668462
			2547227,523		2484740,723	1,668462

	sol A 100%	90	2759237,528	0,94	2697147,137	1,686923
			2710468,742		2647585,533	1,686923
			2748759,621		2686272,821	1,686923
	sol A 100%	91	3032650,575	1	2970560,184	1,696154
			3085013,223		3022130,014	1,696154
			3032153,818		2969667,018	1,696154
	sol A 100%	92	2384524,496	1,58	2322434,106	1,689231
			2457123,448		2394240,239	1,689231
			2442061,235		2379574,435	1,689231
	sol A 100%	93	2963709,384	0,93	2901618,993	1,698462
			2913686,683		2850803,474	1,698462
			2919887,25		2857400,45	1,698462
	sol A 100%	94	3102670,786	1,79	3040580,395	1,700769
			3017540,482		2954657,273	1,700769
			3001626,601		2939139,801	1,700769
	sol A 0%	113	70333,85647	0,71	8243,465842	0
			69631,85302		6748,643707	0
			69982,85474		7496,054774	0
	Branco	114	62090,39063	0,9	-	-
			62883,20931		-	-
			62486,79997		-	-

Tabela C-32 - Dados do elemento Cu para a Validação do método Analítico. ¹Concentração em mg.L⁻¹.

		NºAmostra	Intensidade	RSD(%)	Int s/Branco	[C]
Linearidade	sol A 50%	1	35504,72819	1,34	29946,08987	0,826154
			35182,54943		29827,89038	0,826154
			36122,56955		30665,92086	0,826154
	sol A 80%	2	55011,82645	4,21	49453,18813	1,345385
			58799,40245		53444,74339	1,345385
			54464,36388		49007,71519	1,345385
	sol A 100%	3	64247,17838	2,19	58688,54005	1,698462
			65690,88541		60336,22635	1,698462
			67130,49879		61673,8501	1,698462
	sol A 130%	4	91209,95958	1,97	85651,32125	2,229231
			89777,8651		84423,20604	2,229231
			87707,71639		82251,0677	2,229231
	sol A 150%	5	98230,27222	0,66	92671,6339	2,529231
			97027,53364		91672,87458	2,529231
			98023,91584		92567,26715	2,529231
	sol A 0%	21	5465,762573	5,23	-92,87575071	0
			5885,16993		530,5108719	0
			5675,466251		218,8175606	0
	Branco	22	5558,638324	2,64	-	-
			5354,659058		-	-

			5456,648691		-	-
Exatidão	sol A 50%	23	35059,31336	1,56	29615,22974	0,823846
			34741,18754		29310,46565	0,823846
			34004,34133		28566,93858	0,823846
	sol D 100%	24	65922,60853	0,34	60478,52491	1,707692
			65893,58606		60462,86417	1,707692
			66292,05257		60854,64982	1,707692
	sol A 150%	25	94043,15162	4,22	88599,06801	2,524615
			102212,2286		96781,5067	2,524615
			99527,50088		94090,09813	2,524615
	Sol A 0%	35	6007,147639	4,67	563,0640213	0
			5623,072876		192,3509851	0
			5815,110258		377,7075032	0
	Branco	36	5444,083618	0,17	-	-
			5430,721891		-	-
			5437,402755		-	-
Repetibilidade 1	sol A 100%	37	70261,71694	2,81	64341,69779	1,684615
			69874,36606		64181,5382	1,684615
			66731,03652		60924,61301	1,684615
	sol A 100%	38	67325,50315	1,58	61405,48399	1,703077
			68345,67842		62652,85056	1,703077
			66218,01389		60411,59039	1,703077
	sol A 100%	39	74576,97878	3,63	68656,95963	1,698462
			71537,43935		65844,61149	1,698462
			69379,98239		63573,55889	1,698462
	sol A 100%	40	69391,64483	0,74	63471,62568	1,703077
			69876,75472		64183,92687	1,703077
			70420,0377		64613,6142	1,703077
	sol A 100%	41	80290,77567	2,44	74370,75652	1,703077
			77395,96191		71703,13405	1,703077
			81087,14586		75280,72236	1,703077
	sol A 100%	42	76156,64114	4,68	70236,62199	1,698462
			69494,07158		63801,24372	1,698462
			71740,5895		65934,16599	1,698462
	sol A 0%	61	6241,642823	3,37	321,6236711	0
			5950,834961		258,0071015	0
			6096,238892		289,8153863	0
	Branco	62	5920,019152	2,77	-	-
			5692,827859		-	-
			5806,423506		-	-
Repetibilidade 2	sol A 100%	63	80765,32273	1,42	74972,74458	1,684615
			79555,39291		74260,25521	1,684615
			81849,25231		76305,39439	1,684615
	sol A 100%	64	81628,18135	2,88	75835,6032	1,689231
			81564,37317		76269,23548	1,689231

			85734,78742		80190,9295	1,689231
	sol A 100%	65	83600,71855	1	77808,1404	1,686923
			83487,06789		78191,93019	1,686923
			84998,07749		79454,21957	1,686923
	sol A 100%	66	88697,57606	2,6	82904,99791	1,689231
			88704,61702		83409,47933	1,689231
			84769,75621		79225,89829	1,689231
	sol A 100%	67	86862,0638	1,37	81069,48565	1,696154
			89270,74085		83975,60316	1,696154
			88233,04544		82689,18752	1,696154
	sol A 100%	68	84912,07148	1,38	79119,49333	1,686923
			82646,77814		77351,64044	1,686923
			84180,09571		78636,23779	1,686923
	sol A 0%	87	5964,180872	6,42	171,6027224	0
			5446,572388		151,4346924	0
			5705,37663		161,5187074	0
	Branco	88	5792,57815	6,34	-	-
			5295,137695		-	-
			5543,857923		-	-
Repetibilidade 3	sol A 100%	89	86061,64089	0,34	80582,40815	1,668462
			85841,74758		80097,43412	1,668462
			86420,16889		80808,39578	1,668462
	sol A 100%	90	91984,45738	1,43	86505,22463	1,686923
			94073,3681		88329,05463	1,686923
			94463,27149		88851,49839	1,686923
	sol A 100%	91	98955,98987	1,91	93476,75712	1,696154
			97296,90153		91552,58807	1,696154
			101072,5441		95460,77102	1,696154
	sol A 100%	92	77404,40897	0,74	71925,17622	1,689231
			76369,90632		70625,59286	1,689231
			77306,99487		71695,22177	1,689231
	sol A 100%	93	98306,43523	2,77	92827,20249	1,698462
			97556,44205		91812,12859	1,698462
			93360,0639		87748,29079	1,698462
	sol A 100%	94	89148,168	2,19	83668,93525	1,700769
			93063,37319		87319,05973	1,700769
			91837,12925		86225,35615	1,700769
	sol A 0%	113	6068,922484	4,27	589,6897355	0
			5713,029541		-31,28392042	0
			5890,976012		279,2029075	0
	Branco	114	5479,232748	3,34	-	-
			5744,313461		-	-
			5611,773105		-	-

Tabela C-33 - Dados do elemento Hg para a Validação do método Analítico. ¹Concentração em mg.L⁻¹.

		NºAmostra	Intensidade	RSD(%)	Int s/Branco	[C]
Linearidade	sol A 50%	1	411090,4744	1,09	377462,1232	0,826154
			402405,8069		369113,8376	0,826154
			405178,2734		371718,1131	0,826154
	sol A 80%	2	659223,4699	5,26	625595,1187	1,345385
			613620,1921		580328,2229	1,345385
			595738,4949		562278,3347	1,345385
	sol A 100%	3	758546,7227	2,51	724918,3715	1,698462
			721923,5217		688631,5525	1,698462
			734983,2266		701523,0664	1,698462
	sol A 130%	4	928372,0064	0,02	894743,6552	2,229231
			928094,7949		894802,8257	2,229231
			928360,5695		894900,4092	2,229231
	sol A 150%	5	1095293,349	1,67	1061664,998	2,529231
			1093591,318		1060299,349	2,529231
			1063187,509		1029727,349	2,529231
	sol A 0%	21	36273,00488	2,37	2644,653699	0
			37508,58203		4216,612793	0
			36890,79346		3430,633246	0
	Branco	22	33628,35118	0,71	-	-
			33291,96924		-	-
			33460,16021		-	-
Exatidão	sol A 50%	23	377523,3188	1,02	345885,4819	0,823846
			370094,3798		335303,4528	0,823846
			372399,448		339185,066	0,823846
	sol D 100%	24	647498,9565	0,65	615861,1196	1,707692
			653408,1341		618617,207	1,707692
			655678,3907		622464,0087	1,707692
	sol A 150%	25	1132824,074	1,91	1101186,237	2,524615
			1115463,21		1080672,283	2,524615
			1158558,346		1125343,964	2,524615
	Sol A 0%	35	40225,42036	2,67	8587,583442	0
			38732,66464		3941,737564	0
			39479,0425		6264,660503	0
	Branco	36	31637,83691	6,71	-	-
			34790,92707		-	-
			33214,38199		-	-
Repetibilidade 1	sol A 100%	37	774566,2793	1,09	742737,6597	1,684615
			771293,2792		735191,1928	1,684615
			787385,4296		753420,0766	1,684615
	sol A 100%	38	748916,099	5,64	717087,4793	1,703077
			769223,7462		733121,6598	1,703077
			833646,0811		799680,7281	1,703077

	sol A 100%	39	855666,125	5,07	823837,5053	1,698462
			795963,0817		759860,9954	1,698462
			776976,417		743011,064	1,698462
	sol A 100%	40	867106,8937	3,91	835278,2741	1,703077
			899799,1886		863697,1023	1,703077
			832118,6138		798153,2608	1,703077
	sol A 100%	41	938464,2089	1,47	906635,5892	1,703077
			915434,2539		879332,1676	1,703077
			914414,0217		880448,6687	1,703077
	sol A 100%	42	713616,4786	14,39	681787,859	1,698462
			693964,3206		657862,2343	1,698462
			894291,8822		860326,5292	1,698462
	sol A 0%	61	41098,62891	0,86	9270,009277	0
			40599,91211		4497,825794	0
			40849,27051		6883,917535	0
	Branco	62	31828,61963	8,9	-	-
			36102,08632		-	-
			33965,35297		-	-
Repetibilidade 2	sol A 100%	63	939627,897	1,9	904176,1569	1,684615
			904682,3823		872504,165	1,684615
			923433,282		889618,3033	1,684615
	sol A 100%	64	984572,3172	2,02	949120,5771	1,689231
			956536,9146		924358,6973	1,689231
			994699,7326		960884,7539	1,689231
	sol A 100%	65	967510,2436	2,36	932058,5035	1,686923
			989292,9195		957114,7022	1,686923
			943739,2332		909924,2545	1,686923
	sol A 100%	66	926813,2854	1,4	891361,5453	1,689231
			946709,5066		914531,2893	1,689231
			922132,8497		888317,871	1,689231
	sol A 100%	67	952229,3359	1,67	916777,5957	1,696154
			984533,6547		952355,4374	1,696154
			969222,3127		935407,334	1,696154
	sol A 100%	68	966860,3469	1,19	931408,6068	1,686923
			971493,8651		939315,6478	1,686923
			988859,1659		955044,1872	1,686923
	sol A 0%	87	44569,77504	2,69	9118,034925	0
			42904,51268		10726,29539	0
			43737,14386		9922,165159	0
	Branco	88	35451,74012	6,85	-	-
			32178,21729		-	-
			33814,9787		-	-
Repetibilidade 3	sol A 100%	89	960543,9037	1,53	928944,5814	1,668462
			958445,0853		926659,5594	1,668462
			934347,3072		902654,8831	1,668462

	sol A 100%	90	1041225,801	1,97	1009626,479	1,686923
			1023430,634		991645,108	1,686923
			1001138,414		969445,99	1,686923
	sol A 100%	91	1138685,149	2,07	1107085,827	1,696154
			1115563,636		1083778,11	1,696154
			1092471,92		1060779,496	1,696154
	sol A 100%	92	1120382,037	0,76	1088782,714	1,689231
			1135630,572		1103845,046	1,689231
			1121391,806		1089699,382	1,689231
	sol A 100%	93	1089632,301	1,44	1058032,978	1,698462
			1083720,836		1051935,31	1,698462
			1113490,188		1081797,764	1,698462
	sol A 100%	94	1039324,616	2,89	1007725,294	1,700769
			1098107,564		1066322,038	1,700769
			1085769,808		1054077,384	1,700769
	sol A 0%	113	42293,93344	2,33	10694,61117	0
			40924,42578		9138,899902	0
			41609,17961		9916,755537	0
	Branco	114	31599,32227	0,42	-	-
			31785,52588		-	-
			31692,42407		-	-

Tabela C-34 - Dados do elemento Ir para a Validação do método Analítico. ¹Concentração em mg.L⁻¹.

		NºAmostra	Intensidade	RSD(%)	Int s/Branco	[C]
Linearidade	sol C 50%	11	284288,4243	1,9	199201,7076	0,273077
			293956,3414		209132,3476	0,273077
			284707,483		199752,1277	0,273077
	sol C 80%	12	402516,5526	2,67	317429,8359	0,416923
			394915,1063		310091,1125	0,416923
			416206,7753		331251,42	0,416923
	sol C 100%	13	477311,7275	2,17	392225,0109	0,526923
			457368,0886		372544,0947	0,526923
			470707,4968		385752,1415	0,526923
	sol C 130%	14	586856,6774	4,32	501769,9607	0,683077
			546168,1298		461344,1359	0,683077
			544025,3318		459069,9766	0,683077
	sol C 150%	15	683399,4992	3,57	598312,7825	0,784615
			659990,5238		575166,5299	0,784615
			636307,9039		551352,5487	0,784615
	sol C 0%	21	94849,50737	1,07	9762,790697	0
			93418,875		8594,881139	0
			94134,19119		9178,835918	0
	Branco	22	85086,71668	0,22	-	-

			84823,99386		-	-
			84955,35527		-	-
Exatidão	sol C 50%	29	307638,4451	3,98	222013,3981	0,263846
			289388,9983		205656,1115	0,263846
			285781,559		201102,5922	0,263846
	sol C 100%	30	457818,7495	0,23	372193,7025	0,509231
			458727,8264		374994,9397	0,509231
			456621,1422		371942,1753	0,509231
	sol C 150%	31	642033,2288	1,56	556408,1818	0,771538
			648459,5828		564726,6961	0,771538
			661881,4826		577202,5158	0,771538
	Sol C 0%	35	98637,16052	1,55	13012,11351	0
			96505,08203		12772,19531	0
			97571,12127		12892,15441	0
	Branco	36	85625,047	1,58	-	-
			83732,88672		-	-
			84678,96686		-	-
Repetibilidade 1	sol C 100%	49	421696,447	0,96	337667,3709	0,526923
			428370,2706		340870,2224	0,526923
			420947,814		335183,2519	0,526923
	sol C 100%	50	432448,8803	1,95	348419,8041	0,517692
			426494,5284		338994,4803	0,517692
			416068,4561		330303,894	0,517692
	sol C 100%	51	486036,5703	1,78	402007,4941	0,52
			470531,5627		383031,5146	0,52
			472322,1472		386557,585	0,52
	sol C 100%	52	402128,5139	3,22	318099,4377	0,521538
			420688,6018		333188,5536	0,521538
			428226,8907		342462,3285	0,521538
	sol C 100%	53	398011,8595	2,6	313982,7833	0,521538
			406775,3302		319275,282	0,521538
			419107,4507		333342,8886	0,521538
	sol C 100%	54	444097,7217	1,04	360068,6455	0,516923
			437401,342		349901,2938	0,516923
			435403,7502		349639,1881	0,516923
	sol C 0%	61	97229,45221	1,32	13200,37604	0
			99054,9406		11554,89246	0
			98142,19641		12377,63425	0
	Branco	62	84029,07617	2,86	-	-
			87500,04815		-	-
			85764,56216		-	-
Repetibilidade 2	sol C 100%	75	500937,2665	1,24	418852,4677	0,52
			505601,5098		421372,2609	0,52
			493362,0498		410205,0259	0,52
	sol C 100%	76	517210,8871	2,07	435126,0882	0,526923

			518052,1449		433822,8959	0,526923
			499305,8731		416148,8492	0,526923
	sol C 100%	77	479420,378	2,26	397335,5792	0,52
			474559,0127		390329,7638	0,52
			495427,7449		412270,721	0,52
	sol C 100%	78	525197,3006	2,7	443112,5017	0,525385
			527726,0399		443496,791	0,525385
			502294,8204		419137,7965	0,525385
	sol C 100%	79	504641,5555	0,92	422556,7567	0,524615
			513913,69		429684,4411	0,524615
			508476,034		425319,0102	0,524615
	sol C 100%	80	533385,6447	3,31	451300,8458	0,523846
			510639,9179		426410,6689	0,523846
			500061,5012		416904,4773	0,523846
	sol C 0%	87	89314,52148	1,45	7229,722656	0
			91162,44702		6933,198075	0
			90238,48425		7081,460366	0
	Branco	88	82084,79883	1,82	-	-
			84229,24895		-	-
			83157,02389		-	-
Repetibilidade 3	sol C 100%	101	546482,4541	1,86	469782,7998	0,520769
			530387,5332		450605,1083	0,520769
			528226,7513		449985,7117	0,520769
	sol C 100%	102	550966,816	1,78	474267,1617	0,521538
			545304,9923		465522,5674	0,521538
			532177,383		453936,3434	0,521538
	sol C 100%	103	546825,6642	1,2	470126,0099	0,521538
			533911,3032		454128,8783	0,521538
			541781,7273		463540,6877	0,521538
	sol C 100%	104	543748,2536	0,54	467048,5993	0,524615
			549659,7119		469877,287	0,524615
			546493,3046		468252,265	0,524615
	sol C 100%	105	545952,4958	1,06	469252,8415	0,520769
			539681,5149		459899,09	0,520769
			534507,468		456266,4284	0,520769
	sol C 100%	106	531944,184	2,17	455244,5297	0,522308
			545787,9196		466005,4947	0,522308
			522767,2722		444526,2326	0,522308
	sol C 0%	113	85746,40234	2,79	9046,748047	0
			89201,26758		9418,842673	0
			87473,83496		9232,79536	0
	Branco	114	76699,6543	2,79	-	-
			79782,42491		-	-
			78241,0396		-	-

Tabela C-35 - Dados do elemento Li para a Validação do método Analítico. ¹Concentração em mg.L⁻¹.

		NºAmostra	Intensidade	RSD(%)	Int s/Branco	[C]
Linearidade	sol A 50%	1	792520,8106	1,61	698303,4473	0,826154
			814784,877		720775,7148	0,826154
			792491,8272		698378,5645	0,826154
	sol A 80%	2	1230127,294	2,4	1135909,93	1,345385
			1215208,978		1121199,816	1,345385
			1272645,779		1178532,516	1,345385
	sol A 100%	3	1506094,728	1,07	1411877,365	1,698462
			1535290,089		1441280,927	1,698462
			1508388,947		1414275,685	1,698462
	sol A 130%	4	2042690,054	0,96	1948472,691	2,229231
			2021572,243		1927563,081	2,229231
			2060793,075		1966679,812	2,229231
	sol A 150%	5	2325343,172	2,08	2231125,809	2,529231
			2231388,103		2137378,941	2,529231
			2290544,308		2196431,045	2,529231
	sol A 0%	21	98102,87695	1,46	3885,513672	0
			100154,4714		6145,309299	0
			99128,67418		5015,411485	0
	Branco	22	94217,36328	0,16	-	-
			94009,16211		-	-
			94113,2627		-	-
Exatidão	sol A 50%	23	819697,3674	1,15	727091,4143	0,823846
			803222,9989		707387,8858	0,823846
			819023,4417		724802,9085	0,823846
	sol D 100%	24	1575719,412	2,89	1483113,459	1,707692
			1648415,724		1552580,611	1,707692
			1563057,752		1468837,218	1,707692
	sol A 150%	25	2183053,085	2,92	2090447,132	2,524615
			2159325,09		2063489,977	2,524615
			2280768,01		2186547,477	2,524615
	Sol A 0%	35	102108,245	0,4	9502,291918	0
			101534,8312		5699,718045	0
			101821,5381		7601,004982	0
	Branco	36	92605,95313	2,42	-	-
			95835,11313		-	-
			94220,53313		-	-
Repetibilidade 1	sol A 100%	37	1573328,092	0,79	1477694,526	1,684615
			1594393,782		1496021,669	1,684615
			1572260,28		1475257,44	1,684615
	sol A 100%	38	1499786,586	3,49	1404153,02	1,703077
			1576802,365		1478430,252	1,703077
			1605087,914		1508085,074	1,703077

	sol A 100%	39	1645201,539	1,61	1549567,973	1,698462
			1617664,455		1519292,342	1,698462
			1670615,437		1573612,598	1,698462
	sol A 100%	40	1673735,102	2,27	1578101,535	1,703077
			1728923,478		1630551,365	1,703077
			1748984,703		1651981,863	1,703077
	sol A 100%	41	1551947,761	0,69	1456314,194	1,703077
			1564178,052		1465805,939	1,703077
			1573401,187		1476398,347	1,703077
	sol A 100%	42	1661160,697	4,92	1565527,131	1,698462
			1603469,232		1505097,119	1,698462
			1506467,296		1409464,456	1,698462
	sol A 0%	61	100714,9746	0,47	5081,408203	0
			101379,9902		3007,877231	0
			101047,4824		4044,642717	0
	Branco	62	95633,56641	2	-	-
			98372,113		-	-
			97002,8397		-	-
Repetibilidade 2	sol A 100%	63	1881917,298	6,65	1791808,373	1,684615
			1853621,834		1763269,358	1,684615
			1661850,225		1571619,524	1,684615
	sol A 100%	64	1966729,304	0,31	1876620,378	1,689231
			1974025,831		1883673,355	1,689231
			1962055,932		1871825,231	1,689231
	sol A 100%	65	1928711,113	1,05	1838602,187	1,686923
			1932088,324		1841735,847	1,686923
			1965625,567		1875394,866	1,686923
	sol A 100%	66	2034176,67	0,52	1944067,744	1,689231
			2022555,504		1932203,027	1,689231
			2012966,378		1922735,676	1,689231
	sol A 100%	67	2041041,979	0,42	1950933,053	1,696154
			2023805,676		1933453,199	1,696154
			2031821,895		1941591,194	1,696154
	sol A 100%	68	1909848,11	0,6	1819739,184	1,686923
			1889836,613		1799484,136	1,686923
			1890188,417		1799957,716	1,686923
	sol A 0%	87	94946,82617	1,33	4837,900391	0
			96751,45005		6398,973486	0
			95849,13811		5618,436939	0
	Branco	88	90108,92578	0,19	-	-
			90352,47656		-	-
			90230,70117		-	-
Repetibilidade 3	sol A 100%	89	1929768,419	1,28	1843510,487	1,668462
			1944278,108		1855311,828	1,668462
			1978401,98		1890789,874	1,668462

	sol A 100%	90	2060756,39	1,62	1974498,458	1,686923
			2125064,587		2036098,308	1,686923
			2112581,665		2024969,559	1,686923
	sol A 100%	91	2246424,498	1,23	2160166,567	1,696154
			2192537,169		2103570,889	1,696154
			2211305,498		2123693,393	1,696154
	sol A 100%	92	1757400,113	2,1	1671142,181	1,689231
			1823882,957		1734916,677	1,689231
			1822051,621		1734439,515	1,689231
	sol A 100%	93	2204327,138	0,74	2118069,206	1,698462
			2234824,193		2145857,914	1,698462
			2229953,942		2142341,836	1,698462
	sol A 100%	94	2118359,695	1,65	2032101,763	1,700769
			2183438,743		2094472,464	1,700769
			2176026,449		2088414,343	1,700769
	sol A 0%	113	90523,49219	0,98	4265,560547	0
			91787,48438		2821,204954	0
			91155,48828		3543,382751	0
	Branco	114	86257,93164	2,19	-	-
			88966,27942		-	-
			87612,10553		-	-

Tabela C-36 - Dados do elemento Mo para a Validação do método Analítico. ¹Concentração em mg.L⁻¹.

		NºAmostra	Intensidade	RSD(%)	Int s/Branco	[C]
Linearidade	sol B 50%	6	2522282,352	0,57	2472068,296	1,373077
			2512168,712		2462250,413	1,373077
			2540666,376		2490600,198	1,373077
	sol B 80%	7	3928370,025	4,7	3878155,969	2,196154
			4194169,659		4144251,36	2,196154
			4308164,911		4258098,733	2,196154
	sol B 100%	8	4962920,389	2,32	4912706,332	2,776923
			4917733,239		4867814,94	2,776923
			4748368,598		4698302,42	2,776923
	sol B 130%	9	6609146,537	6,99	6558932,481	3,661538
			7507757,098		7457838,798	3,661538
			6737562,953		6687496,775	3,661538
	sol B 150%	10	7697029,242	0,65	7646815,185	4,138462
			7646035,755		7596117,455	4,138462
			7597535,689		7547469,51	4,138462
	sol B 0%	21	56561,50293	6,69	6347,446289	0
			62178,96944		12260,66963	0
			59370,23618		9304,05796	0
	Branco	22	50214,05664	0,42	-	-

			49918,2998		-	-
			50066,17822		-	-
Exatidão	sol B 50%	26	2483293,241	1,6	2427189,451	1,357692
			2428022,355		2374369,123	1,357692
			2408131,732		2353253,22	1,357692
	sol B 100%	27	4884629,853	3,56	4828526,063	2,761538
			5145804,511		5092151,278	2,761538
			4811088,555		4756210,044	2,761538
	sol B 150%	28	7553026,119	2,06	7496922,329	4,146154
			7287478,845		7233825,613	4,146154
			7554352,271		7499473,76	4,146154
	Sol B 0%	35	61684,18555	5,41	5580,395628	0
			66586,8664		12933,63398	0
			64135,52597		9257,014805	0
	Branco	36	56103,78992	3,16	-	-
			53653,23242		-	-
			54878,51117		-	-
Repetibilidade 1	sol B 100%	43	5402771,098	1,2	5348329,742	2,788462
			5493586,515		5438087,41	2,788462
			5367164,436		5307794,2	2,788462
	sol B 100%	44	5230602,547	2,02	5176161,192	2,803846
			5180695,309		5125196,204	2,803846
			5384525,115		5325154,879	2,803846
	sol B 100%	45	4635795,975	2,38	4581354,619	2,788462
			4603107,509		4547608,404	2,788462
			4433873,184		4374502,948	2,788462
	sol B 100%	46	5531537,671	9,38	5477096,315	2,792308
			4583549,473		4528050,368	2,792308
			5158542,813		5099172,577	2,792308
	sol B 100%	47	4985473,627	3,64	4931032,272	2,780769
			5063463,164		5007964,058	2,780769
			5340706,912		5281336,676	2,780769
	sol B 100%	48	4958643,345	2,6	4904201,99	2,834615
			4767714,726		4712215,621	2,834615
			5010445,62		4951075,383	2,834615
	sol B 0%	61	66282,53887	3,91	11841,1834	0
			62716,39703		7217,291563	0
			59370,23618		0	0
	Branco	62	54441,35547	1,36	-	-
			55499,10547		-	-
			59370,23618		-	-
Repetibilidade 2	sol B 100%	69	5191501,587	3,34	5139196,988	2,803846
			5300807,737		5247927,114	2,803846
			5540939,332		5488346,721	2,803846
	sol B 100%	70	6443211,629	0,78	6390907,031	2,811538

			6358756,004		6305875,381	2,811538
			6447803,577		6395210,966	2,811538
	sol B 100%	71	5852644,973	0,93	5800340,374	2,811538
			5746070,227		5693189,604	2,811538
			5816027,359		5763434,748	2,811538
	sol B 100%	72	6240857,571	0,77	6188552,972	2,796154
			6335376,109		6282495,486	2,796154
			6268096,645		6215504,035	2,796154
	sol B 100%	73	5904130,962	2,14	5851826,363	2,803846
			6134453,108		6081572,485	2,803846
			6121462,565		6068869,954	2,803846
	sol B 100%	74	5568165,148	2,31	5515860,549	2,838462
			5510328,294		5457447,67	2,838462
			5325791,032		5273198,421	2,838462
	sol B 0%	87	58724,66309	4,71	6420,064453	0
			62767,77764		9887,154593	0
			60746,22036		8153,609523	0
	Branco	88	52304,59863	0,77	-	-
			52880,62305		-	-
			52592,61084		-	-
Repetibilidade 3	sol B 100%	95	6220037,418	1,97	6170837,017	2,780769
			6030055,117		5979878,693	2,780769
			6256606,173		6206917,761	2,780769
	sol B 100%	96	6675922,119	2,16	6626721,719	2,807692
			6454669,767		6404493,343	2,807692
			6414490,036		6364801,624	2,807692
	sol B 100%	97	6418580,181	0,78	6369379,78	2,807692
			6370779,486		6320603,062	2,807692
			6471431,06		6421742,648	2,807692
	sol B 100%	98	6225733,437	0,17	6176533,037	2,819231
			6233765,02		6183588,597	2,819231
			6213076,803		6163388,391	2,819231
	sol B 100%	99	6224353,105	1,42	6175152,705	2,834615
			6053173,938		6002997,514	2,834615
			6167668,817		6117980,405	2,834615
	sol B 100%	100	6202998,681	1,24	6153798,28	2,819231
			6318983,03		6268806,606	2,819231
			6352051,982		6302363,57	2,819231
	sol B 0%	113	55282,44141	5,87	6082,041016	0
			60071,19003		9894,766204	0
			57676,81572		7988,40361	0
	Branco	114	49200,40039	1,39	-	-
			50176,42383		-	-
			49688,41211		-	-

Tabela C-37 - Dados do elemento Ni para a Validação do método Analítico. ¹Concentração em mg.L⁻¹

		NºAmostra	Intensidade	RSD(%)	Int s/Branco	[C]
Linearidade	sol A 50%	1	985269,7285	1,98	897820,9904	0,826154
			947759,3813		860024,5157	0,826154
			973301,0462		885709,2443	0,826154
	sol A 80%	2	1405813,448	3,19	1318364,71	1,345385
			1416451,204		1328716,339	1,345385
			1489905,497		1402313,695	1,345385
	sol A 100%	3	1814324,562	3	1726875,824	1,698462
			1741770,049		1654035,183	1,698462
			1847379,286		1759787,484	1,698462
	sol A 130%	4	2305177,938	3,95	2217729,199	2,229231
			2488081,745		2400346,879	2,229231
			2357405,59		2269813,788	2,229231
	sol A 150%	5	2797475,169	2,25	2710026,431	2,529231
			2898234,794		2810499,928	2,529231
			2917948,011		2830356,209	2,529231
	sol A 0%	21	100691,8244	3,12	13243,08626	0
			96349,66294		8614,797335	0
			98520,74368		10928,9418	0
	Branco	22	87448,73817	0,23	-	-
			87734,8656		-	-
			87591,80188		-	-
Exatidão	sol A 50%	23	951595,7795	3,06	861986,6365	0,823846
			974145,3769		884772,3147	0,823846
			916652,0072		827160,9045	0,823846
	sol D 100%	24	1694385,503	1,02	1604776,36	1,707692
			1705733,346		1616360,284	1,707692
			1671895,108		1582404,006	1,707692
	sol A 150%	25	2886132,019	1,56	2796522,876	2,524615
			2934816,876		2845443,813	2,524615
			2844877,621		2755386,518	2,524615
	Sol A 0%	35	94900,41602	1,92	5291,273015	0
			92361,75586		2988,693627	0
			93631,08594		4139,983321	0
	Branco	36	89609,143	0,19	-	-
			89373,06223		-	-
			89491,10262		-	-
Repetibilidade 1	sol A 100%	37	1967129,021	1,03	1874498,962	1,684615
			1956553,436		1861741,899	1,684615
			1928099,149		1834378,351	1,684615
	sol A 100%	38	1968111,634	1,75	1875481,575	1,703077
			1928537,587		1833726,05	1,703077
			1997018,179		1903297,381	1,703077

	sol A 100%	39	2062114,07	2,6	1969484,011	1,698462
			2116088,89		2021277,353	1,698462
			2008904,118		1915183,32	1,698462
	sol A 100%	40	1933699,473	3,77	1841069,414	1,703077
			1971043,216		1876231,678	1,703077
			2078433,079		1984712,281	1,703077
	sol A 100%	41	1976928,289	10,01	1884298,23	1,703077
			2301420,684		2206609,147	1,703077
			2404196,075		2310475,277	1,703077
	sol A 100%	42	2212545,866	0,36	2119915,806	1,698462
			2203718,196		2108906,659	1,698462
			2196809,625		2103088,827	1,698462
	sol A 0%	61	96539,54297	4,6	3909,483675	0
			103031,1399		8219,602848	0
			99785,34145		6064,543261	0
	Branco	62	92630,05929	1,65	-	-
			94811,53709		-	-
			93720,79819		-	-
Repetibilidade 2	sol A 100%	63	2354256,104	0,88	2264350,019	1,684615
			2349541,119		2265339,73	1,684615
			2387752,824		2300699,087	1,684615
	sol A 100%	64	2378589,107	2,14	2288683,022	1,689231
			2300902,093		2216700,704	1,689231
			2395558,766		2308505,029	1,689231
	sol A 100%	65	2275078,786	2,77	2185172,701	1,686923
			2400009,514		2315808,126	1,686923
			2368781,122		2281727,385	1,686923
	sol A 100%	66	2242054,778	2,46	2152148,693	1,689231
			2354630,422		2270429,033	1,689231
			2290167,489		2203113,752	1,689231
	sol A 100%	67	2450111,231	0,62	2360205,146	1,696154
			2457850,571		2373649,183	1,696154
			2428696,088		2341642,351	1,696154
	sol A 100%	68	2406783,883	1,36	2316877,798	1,686923
			2466883,311		2382681,922	1,686923
			2413043,111		2325989,374	1,686923
	sol A 0%	87	97309,96839	0,2	7403,883378	0
			97587,65063		13386,26196	0
			97448,80951		10395,07267	0
	Branco	88	89906,08501	4,63	-	-
			84201,38867		-	-
			87053,73684		-	-
Repetibilidade 3	sol A 100%	89	2423612,759	1,94	2345492,972	1,668462
			2331549,998		2246478,291	1,668462
			2372587,804		2290992,057	1,668462

	sol A 100%	90	2602105,1	2,57	2523985,313	1,686923
			2601691,357		2516619,65	1,686923
			2487886,468		2406290,721	1,686923
	sol A 100%	91	2796747,915	1,99	2718628,128	1,696154
			2801311,054		2716239,348	1,696154
			2896680,438		2815084,691	1,696154
	sol A 100%	92	2183281,898	2,56	2105162,111	1,689231
			2294398,29		2209326,583	1,689231
			2215318,648		2133722,901	1,689231
	sol A 100%	93	2750058,253	1,45	2671938,466	1,698462
			2691624,14		2606552,433	1,698462
			2675158,448		2593562,701	1,698462
	sol A 100%	94	2739747,148	1,19	2661627,361	1,700769
			2805499,443		2720427,736	1,700769
			2776338,56		2694742,813	1,700769
	sol A 0%	113	97622,15202	3,51	19502,36491	0
			92893,82617		7822,119314	0
			95257,9891		13662,24211	0
	Branco	114	78119,78711	6,02	-	-
			85071,70686		-	-
			81595,74698		-	-

Tabela C-38 - Dados do elemento Os para a Validação do método Analítico. ¹Concentração em mg.L⁻¹.

		NºAmostra	Intensidade	RSD(%)	Int s/Branco	[C]
Linearidade	sol C 50%	11	708381,9976	1,89	622506,0542	0,273077
			686109,7406		599110,9613	0,273077
			685365,6961		598928,3348	0,273077
	sol C 80%	12	1294940,231	1,04	1209064,288	0,416923
			1292620,687		1205621,908	0,416923
			1317137,912		1230700,551	0,416923
	sol C 100%	13	737486,0309	0,97	651610,0876	0,526923
			736109,2885		649110,5092	0,526923
			724595,8939		638158,5325	0,526923
	sol C 130%	14	682174,3857	0,95	596298,4424	0,683077
			693954,5422		606955,7629	0,683077
			693140,6346		606703,2733	0,683077
	sol C 150%	15	1129956,834	0,11	1044080,891	0,784615
			1130375,237		1043376,458	0,784615
			1128069		1041631,638	0,784615
	sol C 0%	21	100699,5138	2,27	14823,57045	0
			97515,01563		10516,23636	0
			99107,26471		12669,9034	0
	Branco	22	85875,94336	0,92	-	-
			86998,77927		-	-

			86437,36131		-	-
Exatidão	sol C 50%	29	353373,7079	1,06	260883,5609	0,263846
			348645,7035		260459,9671	0,263846
			346060,3749		255722,4332	0,263846
	sol C 100%	30	817650,7254	0,51	725160,5784	0,509231
			812234,9262		724049,1899	0,509231
			809592,9537		719255,012	0,509231
	sol C 150%	31	1116965,833	1,63	1024475,686	0,771538
			1151570,678		1063384,942	0,771538
			1145965,404		1055627,462	0,771538
	Sol C 0%	35	107529,0004	1,37	15038,85336	0
			105465,837		17280,10064	0
			106497,4187		16159,477	0
	Branco	36	92490,14699	3,37	-	-
			88185,73633		-	-
			90337,94166		-	-
Repetibilidade 1	sol C 100%	49	1466239,346	1,01	1373990,034	0,526923
			1489387,242		1398375,98	0,526923
			1461824,781		1370194,494	0,526923
	sol C 100%	50	1193496,377	0,22	1101247,064	0,517692
			1194562,113		1103550,851	0,517692
			1189553,505		1097923,218	0,517692
	sol C 100%	51	1001095,648	1,03	908846,3354	0,52
			1020152,021		929140,7587	0,52
			1018018,141		926387,8535	0,52
	sol C 100%	52	1388965,897	0,73	1296716,585	0,521538
			1377441,994		1286430,732	0,521538
			1368940,956		1277310,668	0,521538
	sol C 100%	53	1056372,425	0,68	964123,1127	0,521538
			1069825,953		978814,6906	0,521538
			1067530,841		975900,5537	0,521538
	sol C 100%	54	1848844,818	0,9	1756595,506	0,516923
			1844506,02		1753494,757	0,516923
			1875451,484		1783821,197	0,516923
	sol C 0%	61	104868,8255	1,18	12619,51301	0
			103128,0293		12116,76696	0
			103998,4274		12368,13999	0
	Branco	62	92249,31252	0,96	-	-
			91011,26233		-	-
			91630,28742		-	-
Repetibilidade 2	sol C 100%	75	616239,7894	1,75	528708,5394	0,52
			595845,992		510167,4744	0,52
			611141,3653		524536,4815	0,52
	sol C 100%	76	726784,6309	1,39	639253,3809	0,526923
			711916,9191		626238,4015	0,526923

			707985,8691		621380,9853	0,526923
	sol C 100%	77	693337,4159	0,35	605806,1659	0,52
			697370,1923		611691,6747	0,52
			692973,7959		606368,9121	0,52
	sol C 100%	78	1191061,171	0,55	1103529,921	0,525385
			1186312,79		1100634,272	0,525385
			1178164,993		1091560,109	0,525385
	sol C 100%	79	814613,9647	1,24	727082,7147	0,524615
			795154,0327		709475,5152	0,524615
			808794,6048		722189,721	0,524615
	sol C 100%	80	614175,4948	1,09	526644,2448	0,523846
			622510,9252		536832,4076	0,523846
			627548,0594		540943,1757	0,523846
	sol C 0%	87	100940,3031	1,19	13409,05311	0
			102653,3675		16974,84995	0
			101796,8353		15191,95153	0
	Branco	88	87531,25	1,51	-	-
			85678,51758		-	-
			86604,88379		-	-
Repetibilidade 3	sol C 100%	101	772723,1499	0,19	689772,2768	0,520769
			773716,6424		687681,9102	0,520769
			770789,7166		686296,914	0,520769
	sol C 100%	102	807056,9712	0,36	724106,0981	0,521538
			803347,5887		717312,8565	0,521538
			801283,1852		716790,3825	0,521538
	sol C 100%	103	689621,6327	1,04	606670,7596	0,521538
			688650,482		602615,7498	0,521538
			676809,4635		592316,6608	0,521538
	sol C 100%	104	934364,8905	0,61	851414,0175	0,524615
			931759,6849		845724,9527	0,524615
			942737,2673		858244,4647	0,524615
	sol C 100%	105	751044,1095	1,35	668093,2364	0,520769
			747942,2421		661907,5099	0,520769
			766987,8621		682495,0595	0,520769
	sol C 100%	106	827507,025	0,16	744556,1519	0,522308
			827449,0528		741414,3206	0,522308
			825242,2968		740749,4942	0,522308
	sol C 0%	113	93483,1448	1,5	10532,27176	0
			95487,68679		9452,954581	0
			94485,4158		9992,613169	0
	Branco	114	82950,87305	2,58	-	-
			86034,73221		-	-
			84492,80263		-	-

Tabela C-39 - Dados do elemento Pb para a Validação do método Analítico. ¹Concentração em mg.L⁻¹.

		NºAmostra	Intensidade	RSD(%)	Int s/Branco	[C]
Linearidade	sol A 50%	1	68182,87876	2,39	24009,05715	0,826154
			67775,65294		23986,58165	0,826154
			70804,84825		26823,4018	0,826154
	sol A 80%	2	79875,88047	1,18	35702,05886	1,345385
			79219,02795		35429,95666	1,345385
			78032,8757		34051,42925	1,345385
	sol A 100%	3	85189,57088	1,45	41015,74927	1,698462
			86047,71125		42258,63996	1,698462
			83619,35812		39637,91167	1,698462
	sol A 130%	4	94071,00925	2,41	49897,18765	2,229231
			98483,41728		54694,34599	2,229231
			95089,40897		51107,96252	2,229231
	sol A 150%	5	104553,9495	1,96	60380,12787	2,529231
			105126,2779		61337,20657	2,529231
			108405,6318		64424,18537	2,529231
	sol A 0%	21	46700,97949	1,09	2527,157887	0
			47426,14844		3637,077148	0
			47063,56396		3082,117518	0
	Branco	22	44173,82161	0,62	-	-
			43789,07129		-	-
			43981,44645		-	-
Exatidão	sol A 50%	23	67002,17915	0,29	22508,77192	0,823846
			66984,94093		23624,10695	0,823846
			66656,1269		22729,00629	0,823846
	sol D 100%	24	79244,54874	1,15	34751,14151	1,707692
			80535,78379		37174,94981	1,707692
			81026,27681		37099,1562	1,707692
	sol A 150%	25	107008,3336	2,29	62514,92641	2,524615
			110093,1406		66732,30665	2,524615
			105235,7283		61308,60774	2,524615
	Sol A 0%	35	48216,33984	0,27	3722,932617	0
			48030,84766		4670,013672	0
			48123,59375		4196,473145	0
	Branco	36	44493,40723	1,82	-	-
			43360,83398		-	-
			43927,12061		-	-
Repetibilidade 1	sol A 100%	37	85477,87681	1,64	38991,0858	1,684615
			88297,03719		42050,50791	1,684615
			87241,76047		40875,10032	1,684615
	sol A 100%	38	87045,52678	1,29	40558,73577	1,703077
			88722,81557		42476,28629	1,703077
			89224,81431		42858,15417	1,703077

	sol A 100%	39	87726,15255	2,18	41239,36154	1,698462
			90747,95641		44501,42713	1,698462
			87164,51455		40797,8544	1,698462
	sol A 100%	40	90424,0744	1,48	43937,28339	1,703077
			88040,20837		41793,67909	1,703077
			90237,10068		43870,44054	1,703077
	sol A 100%	41	95467,27252	1,5	48980,48151	1,703077
			95195,47142		48948,94214	1,703077
			97823,14896		51456,48881	1,703077
	sol A 100%	42	94786,75802	0,89	48299,96701	1,698462
			94660,05061		48413,52133	1,698462
			93273,53348		46906,87333	1,698462
	sol A 0%	61	50566,4068	1,05	4079,615788	0
			49821,04785		3574,518571	0
			50193,72733		3827,067179	0
	Branco	62	46486,79102	0,37	-	-
			46246,52928		-	-
			46366,66015		-	-
Repetibilidade 2	sol A 100%	63	99435,91052	1,54	55441,20391	1,684615
			96569,5418		52794,00274	1,684615
			98854,32171		54969,19887	1,684615
	sol A 100%	64	94925,78824	0,47	50931,08163	1,689231
			95815,8137		52040,27464	1,689231
			95447,8887		51562,76586	1,689231
	sol A 100%	65	95269,96685	0,57	51275,26023	1,686923
			95992,97287		52217,4338	1,686923
			96332,74862		52447,62578	1,686923
	sol A 100%	66	93484,01256	0,62	49489,30595	1,689231
			94618,46452		50842,92546	1,689231
			93804,37822		49919,25538	1,689231
	sol A 100%	67	97083,81797	1,02	53089,11136	1,696154
			95173,92385		51398,38479	1,696154
			96493,77994		52608,6571	1,696154
	sol A 100%	68	99790,82068	1,99	55796,11407	1,686923
			96281,96428		52506,42521	1,686923
			96593,19158		52708,06875	1,686923
	sol A 0%	87	48251,33771	2,23	4256,631101	0
			46750,93262		2975,393555	0
			47501,13517		3616,012328	0
	Branco	88	43994,70661	0,35	-	-
			43775,53906		-	-
			43885,12284		-	-
Repetibilidade 3	sol A 100%	89	93304,08505	1,52	51012,40537	1,668462
			91614,17844		49678,34221	1,668462
			90544,79176		48431,0338	1,668462

	sol A 100%	90	96753,41358	1,59	54461,73389	1,686923
			94400,17564		52464,33941	1,686923
			97265,97049		55152,21253	1,686923
	sol A 100%	91	105067,3685	0,97	62775,68882	1,696154
			103100,4586		61164,62233	1,696154
			103728,9969		61615,23892	1,696154
	sol A 100%	92	113348,2795	2,18	71056,59985	1,689231
			115361,1628		73425,32661	1,689231
			110448,6404		68334,88245	1,689231
	sol A 100%	93	98865,17466	1,9	56573,49497	1,698462
			99639,56637		57703,73014	1,698462
			102487,3769		60373,61891	1,698462
	sol A 100%	94	104216,3712	1,98	61924,69152	1,700769
			101342,6361		59406,79989	1,700769
			100323,3264		58209,56846	1,700769
	sol A 0%	113	45802,62627	2,14	3510,946581	0
			44435,75293		2499,916698	0
			45119,1896		3005,43164	0
	Branco	114	42291,67969	0,6	-	-
			41935,83623		-	-
			42113,75796		-	-

Tabela C-40 - Dados do elemento Pd para a Validação do método Analítico. ¹Concentração em mg.L⁻¹.

		NºAmostra	Intensidade	RSD(%)	Int s/Branco	[C]
Linearidade	sol C 50%	11	2321413,3	1,36	762576,3107	0,273077
			2379414,032		858099,6686	0,273077
			2374617,182		834541,5057	0,273077
	sol C 80%	12	2767997,607	1,22	1209160,618	0,416923
			2836298,42		1314984,056	0,416923
			2804554,428		1264478,751	0,416923
	sol C 100%	13	2898471,675	3,81	1339634,685	0,526923
			3014362,5		1493048,137	0,526923
			3128310,053		1588234,376	0,526923
	sol C 130%	14	3374557,467	1,01	1815720,478	0,683077
			3436456,076		1915141,712	0,683077
			3380071,177		1839995,5	0,683077
	sol C 150%	15	3820037,595	0,73	2261200,606	0,784615
			3826629,381		2305315,017	0,784615
			3775522,454		2235446,778	0,784615
	sol C 0%	21	1609030,344	1,61	50193,35452	0
			1646123,658		124809,2946	0
			1627577,001		87501,32455	0
	Branco	22	1558836,989	1,72	-	-
			1521314,364		-	-

			1540075,676		-	-
Exatidão	sol C 50%	29	2410639,391	0,82	846565,6251	0,263846
			2450407,849		911721,4118	0,263846
			2426816,19		875436,0886	0,263846
	sol C 100%	30	2937170,444	1,57	1373096,678	0,509231
			3000573,608		1461887,171	0,509231
			2910610,941		1359230,84	0,509231
	sol C 150%	31	3832396,86	2,38	2268323,094	0,771538
			3729654,572		2190968,135	0,771538
			3910935,062		2359554,96	0,771538
	Sol C 0%	35	1769024,772	2,16	204951,0063	0
			1715768,531		177082,0938	0
			1742396,652		191016,55	0
	Branco	36	1564073,766	1,16	-	-
			1538686,438		-	-
			1551380,102		-	-
Repetibilidade 1	sol C 100%	49	3005195,107	2,8	1456087,544	0,526923
			2869207,811		1292681,094	0,526923
			2859755,904		1296938,764	0,526923
	sol C 100%	50	2788947,799	0,45	1239840,236	0,517692
			2794372,148		1217845,432	0,517692
			2812889,718		1250072,579	0,517692
	sol C 100%	51	2877163,526	1,17	1328055,963	0,52
			2821077,669		1244550,953	0,52
			2880980,049		1318162,91	0,52
	sol C 100%	52	2774032,211	1,67	1224924,648	0,521538
			2864968,633		1288441,917	0,521538
			2798917,056		1236099,917	0,521538
	sol C 100%	53	255307,4255	1,36	-1293800,137	0,521538
			256599,3287		-1319927,388	0,521538
			294683,2291		-1268133,91	0,521538
	sol C 100%	54	2952814,996	3,94	1403707,434	0,516923
			2984955,78		1408429,064	0,516923
			2772733,792		1209916,652	0,516923
	sol C 0%	61	1670558,75	1,1	121451,1875	0
			1644763,125		68236,40853	0
			1657660,938		94843,79802	0
	Branco	62	1549107,563	1,24	-	-
			1576526,716		-	-
			1562817,139		-	-
Repetibilidade 2	sol C 100%	75	2791254,188	2,26	1276453,984	0,52
			2720712,415		1249609,134	0,52
			2668555,268		1175603,526	0,52
	sol C 100%	76	2827364,525	0,58	1312564,321	0,526923
			2847022,805		1375919,523	0,526923

			2860102,761		1367151,018	0,526923
	sol C 100%	77	2775718,581	0,97	1260918,377	0,52
			2800581,753		1329478,472	0,52
			2746720,333		1253768,59	0,52
	sol C 100%	78	2839927,476	1,51	1325127,272	0,525385
			2845473,584		1374370,302	0,525385
			2769271,559		1276319,816	0,525385
	sol C 100%	79	2891485,061	1,6	1376684,857	0,524615
			2803209,223		1332105,941	0,524615
			2828762,566		1335810,824	0,524615
	sol C 100%	80	2848552,486	1,26	1333752,283	0,523846
			2908461,706		1437358,424	0,523846
			2843211,196		1350259,453	0,523846
	sol C 0%	87	1570486,656	0,09	55686,45249	0
			1572566,438		101463,1563	0
			1571526,547		78574,80437	0
	Branco	88	1514800,204	2,07	-	-
			1471103,281		-	-
			1492951,743		-	-
Repetibilidade 3	sol C 100%	101	2924128,723	0,26	1478731,083	0,520769
			2915316,362		1470973,13	0,520769
			2930484,77		1485614,334	0,520769
	sol C 100%	102	2837395,34	0,5	1391997,701	0,521538
			2858954,556		1414611,323	0,521538
			2831867,924		1386997,488	0,521538
	sol C 100%	103	2810830,409	0,5	1365432,769	0,521538
			2818122,546		1373779,314	0,521538
			2791148,609		1346278,173	0,521538
	sol C 100%	104	2884355,723	0,86	1438958,084	0,524615
			2857524,309		1413181,076	0,524615
			2835390,045		1390519,609	0,524615
	sol C 100%	105	2908731,083	0,77	1463333,444	0,520769
			2900109,244		1455766,011	0,520769
			2866817,651		1421947,215	0,520769
	sol C 100%	106	2902381,104	0,52	1456983,464	0,522308
			2872710,548		1428367,316	0,522308
			2891973,744		1447103,308	0,522308
	sol C 0%	113	1492491,875	0,43	47094,23563	0
			1501524,813		57181,57981	0
			1497008,344		52137,90772	0
	Branco	114	1445397,639	0,05	-	-
			1444343,233		-	-
			1444870,436		-	-

Tabela C-41 - Dados do elemento Pt para a Validação do método Analítico. ¹Concentração em mg.L⁻¹.

		NºAmostra	Intensidade	RSD(%)	Int s/Branco	[C]
Linearidade	sol C 50%	11	141978,3552	2,77	88487,59544	0,273077
			137324,0435		83402,39606	0,273077
			134407,779		80701,57538	0,273077
	sol C 80%	12	177751,7085	3,69	124260,9487	0,416923
			174169,7526		120248,1051	0,416923
			187026,9022		133320,6986	0,416923
	sol C 100%	13	208473,0184	2,24	154982,2586	0,526923
			203787,3786		149865,7312	0,526923
			199354,1406		145647,937	0,526923
	sol C 130%	14	253464,5643	6,34	199973,8045	0,683077
			229043,5615		175121,914	0,683077
			226231,3513		172525,1477	0,683077
	sol C 150%	15	272962,8777	1,68	219472,1179	0,784615
			278119,5663		224197,9188	0,784615
			268973,7725		215267,5689	0,784615
	sol C 0%	21	59541,85938	6,42	6051,099609	0
			65206,18032		11284,53287	0
			62374,01985		8667,816237	0
	Branco	22	53490,75977	0,57	-	-
			53921,64745		-	-
			53706,20361		-	-
Exatidão	sol C 50%	29	136743,6504	3,07	83324,14745	0,263846
			144353,6302		86475,1705	0,263846
			137175,2905		81526,30918	0,263846
	sol C 100%	30	196781,1054	1,31	143361,6025	0,509231
			192766,2578		134887,7981	0,509231
			197510,3047		141861,3234	0,509231
	sol C 150%	31	279571,1588	1,17	226151,6558	0,771538
			273115,7795		215237,3198	0,771538
			276333,6392		220684,6579	0,771538
	Sol C 0%	35	66743,40336	1,78	13323,90043	0
			65080,15723		7201,697528	0
			65911,78029		10262,79898	0
	Branco	36	53419,50293	5,67	-	-
			57878,4597		-	-
			55648,98131		-	-
Repetibilidade 1	sol C 100%	49	190437,8622	0,76	136551,8915	0,526923
			190423,3516		133144,9827	0,526923
			192957,496		137375,3262	0,526923
	sol C 100%	50	185514,4194	0,44	131628,4487	0,517692
			186886,2094		129607,8405	0,517692
			185408,0168		129825,847	0,517692

	sol C 100%	51	188486,5265	5,92	134600,5558	0,52
			186620,4195		129342,0506	0,52
			207392,8017		151810,6318	0,52
	sol C 100%	52	193706,9538	3	139820,9831	0,521538
			183060,6599		125782,291	0,521538
			185217,9853		129635,8155	0,521538
	sol C 100%	53	183141,1871	1,16	129255,2164	0,521538
			181492,2229		124213,854	0,521538
			185728,3495		130146,1797	0,521538
	sol C 100%	54	199459,4321	1,26	145573,4614	0,516923
			198608,9249		141330,556	0,516923
			194784,14		139201,9702	0,516923
	sol C 0%	61	67964,41835	2,21	14078,44765	0
			65871,02832		8592,659412	0
			66917,72334		11335,55353	0
	Branco	62	53885,9707	4,32	-	-
			57278,36891		-	-
			55582,16981		-	-
Repetibilidade 2	sol C 100%	75	223034,6737	3,36	165942,2471	0,52
			220329,8013		165687,6391	0,52
			209250,3584		153383,064	0,52
	sol C 100%	76	227516,9179	2,19	170424,4913	0,526923
			218062,5962		163420,4341	0,526923
			220748,2705		164880,9761	0,526923
	sol C 100%	77	210290,088	1,06	153197,6614	0,52
			209741,6834		155099,5213	0,52
			213865,8978		157998,6034	0,52
	sol C 100%	78	219091,4778	0,68	161999,0511	0,525385
			220973,0272		166330,8651	0,525385
			218046,6596		162179,3653	0,525385
	sol C 100%	79	223550,4224	2,65	166457,9958	0,524615
			212017,2196		157375,0575	0,524615
			217276,9158		161409,6214	0,524615
	sol C 100%	80	227824,268	0,91	170731,8413	0,523846
			229412,1868		174770,0247	0,523846
			225318,1415		169450,8471	0,523846
	sol C 0%	87	64127,66967	0,18	7035,243037	0
			64294,27995		9652,117841	0
			64210,97481		8343,680439	0
	Branco	88	57092,42663	3,1	-	-
			54642,16211		-	-
			55867,29437		-	-
Repetibilidade 3	sol C 100%	101	238519,9043	1,98	184134,2919	0,520769
			244730,5304		190142,1754	0,520769
			235420,8865		180933,9028	0,520769

	sol C 100%	102	245456,48	2,54	191070,8676	0,521538
			239773,275		185184,92	0,521538
			233302,2539		178815,2702	0,521538
	sol C 100%	103	237600,4244	0,56	183214,812	0,521538
			238916,4682		184328,1132	0,521538
			236241,1764		181754,1927	0,521538
	sol C 100%	104	238138,6391	1,44	183753,0267	0,524615
			235620,084		181031,729	0,524615
			231419,2819		176932,2982	0,524615
	sol C 100%	105	240107,1047	0,91	185721,4923	0,520769
			236300,3407		181711,9857	0,520769
			236456,4464		181969,4627	0,520769
	sol C 100%	106	237392,1903	2,05	183006,5779	0,522308
			230141,1713		175552,8162	0,522308
			228434,7623		173947,7785	0,522308
	sol C 0%	113	61929,17155	4,04	7543,559119	0
			58490,58594		3902,230914	0
			60209,87874		5722,895017	0
	Branco	114	54385,61243	0,26	-	-
			54588,35502		-	-
			54486,98373		-	-

Tabela C-42 - Dados do elemento Rh para a Validação do método Analítico. ¹Concentração em mg.L⁻¹.

		NºAmostra	Intensidade	RSD (%)	Int s/Branco	[C]
Linearidade	sol C 50%	11	2345774,754	1,3	784431,7225	0,273077
			2319022,093		738911,2113	0,273077
			2285803,762		715076,8056	0,273077
	sol C 80%	12	2588640,984	2,28	1027297,953	0,416923
			2677334,818		1097223,936	0,416923
			2704274,521		1133547,564	0,416923
	sol C 100%	13	2766506,912	0,95	1205163,881	0,526923
			2780154,364		1200043,482	0,526923
			2729373,053		1158646,097	0,526923
	sol C 130%	14	2919869,839	0,36	1358526,808	0,683077
			2915296,814		1335185,932	0,683077
			2935629,915		1364902,959	0,683077
	sol C 150%	15	3212302,142	0,69	1650959,11	0,784615
			3217815,178		1637704,297	0,784615
			3176893,451		1606166,495	0,784615
	sol C 0%	21	1684810,844	1,62	123467,8125	0
			1723788,504		143677,6224	0
			1704299,674		133572,7174	0
	Branco	22	1561343,031	0,84	-	-
			1580110,881		-	-

			1570726,956		-	-
Exatidão	sol C 50%	29	2362646,638	0,65	781639,5752	0,263846
			2337725,554		747015,1162	0,263846
			2365930,895		780072,1451	0,263846
	sol C 100%	30	2754213,95	2,24	1173206,887	0,509231
			2680123,41		1089412,972	0,509231
			2802227,862		1216369,112	0,509231
	sol C 150%	31	3228206,82	2,42	1647199,757	0,771538
			3238686,137		1647975,699	0,771538
			3370815,142		1784956,392	0,771538
	Sol C 0%	35	1824992,938	2,57	243985,875	0
			1759727,031		169016,5938	0
			1792359,984		206501,2344	0
	Branco	36	1581007,063	0,43	-	-
			1590710,438		-	-
			1585858,75		-	-
Repetibilidade 1	sol C 100%	49	2616334,07	2,48	1001204,559	0,526923
			2616567,838		1023528,307	0,526923
			2730528,55		1126444,029	0,526923
	sol C 100%	50	2563760,429	0,67	948630,9187	0,517692
			2530408,649		937369,1174	0,517692
			2541139,031		937054,5104	0,517692
	sol C 100%	51	2576269,247	2,57	961139,736	0,52
			2575439,65		982400,1186	0,52
			2692262,24		1088177,719	0,52
	sol C 100%	52	2614286,177	1,88	999156,666	0,521538
			2517792,847		924753,3156	0,521538
			2566970,78		962886,2592	0,521538
	sol C 100%	53	2569185,906	2,05	954056,3953	0,521538
			2520342,551		927303,0201	0,521538
			2625515,654		1021431,134	0,521538
	sol C 100%	54	2619674,06	2,38	1004544,55	0,516923
			2506491,157		913451,6253	0,516923
			2524559,367		920474,8456	0,516923
	sol C 0%	61	1765803,938	0,02	150674,4268	0
			1765297,863		172258,3322	0
			1765550,9		161466,3795	0
	Branco	62	1615129,511	0,97	-	-
			1593039,531		-	-
			1604084,521		-	-
Repetibilidade 2	sol C 100%	75	2618798,169	0,58	1047578,387	0,52
			2644338,432		1069579,854	0,52
			2646046,493		1073057,313	0,52
	sol C 100%	76	2635975,342	0,71	1064755,561	0,526923
			2673495,802		1098737,224	0,526923

			2657205,935		1084216,755	0,526923
	sol C 100%	77	2580714,489	1,54	1009494,708	0,52
			2661159,632		1086401,054	0,52
			2619352,051		1046362,871	0,52
	sol C 100%	78	2674989,928	0,61	1103770,146	0,525385
			2678911,297		1104152,718	0,525385
			2648903,647		1075914,468	0,525385
	sol C 100%	79	2670845,069	0,78	1099625,288	0,524615
			2703099,336		1128340,758	0,524615
			2710058,278		1137069,098	0,524615
	sol C 100%	80	2682284,048	0,56	1111064,267	0,523846
			2685881,041		1111122,463	0,523846
			2710132,493		1137143,313	0,523846
	sol C 0%	87	1681847,356	0,23	110627,5744	0
			1687436,098		112677,5194	0
			1684641,727		111652,5469	0
	Branco	88	1571219,781	0,16	-	-
			1574758,578		-	-
			1572989,18		-	-
Repetibilidade 3	sol C 100%	101	2729100,815	0,47	1244877,822	0,520769
			2749949,751		1262359,379	0,520769
			2752372,494		1266465,812	0,520769
	sol C 100%	102	2673845,801	0,37	1189622,808	0,521538
			2693382,757		1205792,385	0,521538
			2687794,255		1201887,572	0,521538
	sol C 100%	103	2624677,5	1,58	1140454,507	0,521538
			2680056,175		1192465,802	0,521538
			2598558,729		1112652,046	0,521538
	sol C 100%	104	2769583,049	0,52	1285360,056	0,524615
			2769181,759		1281591,386	0,524615
			2744392,747		1258486,065	0,524615
	sol C 100%	105	2670696,775	0,2	1186473,782	0,520769
			2675890,976		1188300,604	0,520769
			2665082,584		1179175,902	0,520769
	sol C 100%	106	2727480,409	0,47	1243257,416	0,522308
			2745542,392		1257952,02	0,522308
			2720815,336		1234908,653	0,522308
	sol C 0%	113	1562287,156	2,08	78064,1635	0
			1608892,238		121301,8656	0
			1585589,697		99683,01454	0
	Branco	114	1484222,993	0,16	-	-
			1487590,373		-	-
			1485906,683		-	-

Tabela C-43 - Dados do elemento Ru para a Validação do método Analítico. ¹Concentração em mg.L⁻¹.

		NºAmostra	Intensidade	RSD(%)	Int s/Branco	[C]
Linearidade	sol C 50%	11	213015,1634	0,51	142611,4679	0,273077
			214981,6288		145617,8807	0,273077
			214785,8401		144902,1183	0,273077
	sol C 80%	12	317318,212	3,86	246914,5166	0,416923
			300181,9991		230818,2511	0,416923
			294863,46		224979,7382	0,416923
	sol C 100%	13	338259,539	2,15	267855,8436	0,526923
			343142,2353		273778,4873	0,526923
			328907,0365		259023,3148	0,526923
	sol C 130%	14	377701,6594	1,71	307297,964	0,683077
			389890,0783		320526,3303	0,683077
			388075,8426		318192,1209	0,683077
	sol C 150%	15	442943,4633	4,73	372539,7679	0,784615
			462012,5556		392648,8076	0,784615
			486676,7028		416792,981	0,784615
	sol C 0%	21	77771,75	1,3	7368,054565	0
			76359,58594		6995,837891	0
			77065,66797		7181,946228	0
	Branco	22	70403,69544	1,05	-	-
			69363,74805		-	-
			69883,72174		-	-
Exatidão	sol C 50%	29	219706,4187	0,77	146219,9655	0,263846
			217464,7974		143167,2424	0,263846
			216420,4086		142528,4045	0,263846
	sol C 100%	30	320944,6362	1,95	247458,1831	0,509231
			319267,7836		244970,2286	0,509231
			309528,3614		235636,3573	0,509231
	sol C 150%	31	491563,9088	2,4	418077,4557	0,771538
			470734,7855		396437,2305	0,771538
			472763,2423		398871,2382	0,771538
	Sol C 0%	35	82879,85556	1,72	9393,402433	0
			80892,38281		6594,827803	0
			81886,11919		7994,115118	0
	Branco	36	73486,45313	0,78	-	-
			74297,55501		-	-
			73892,00407		-	-
Repetibilidade 1	sol C 100%	49	306829,2604	1,38	234884,0241	0,526923
			301674,6082		229840,3191	0,526923
			298549,2506		226659,4879	0,526923
	sol C 100%	50	288276,4267	2,1	216331,1904	0,517692
			299884,2103		228049,9212	0,517692
			290556,442		218666,6794	0,517692

	sol C 100%	51	352819,5987	6,63	280874,3624	0,52
			337992,8141		266158,525	0,52
			309331,572		237441,8093	0,52
	sol C 100%	52	284247,7904	2,05	212302,5541	0,521538
			288884,3963		217050,1073	0,521538
			296025,5512		224135,7885	0,521538
	sol C 100%	53	304047,1626	3,52	232101,9262	0,521538
			284833,6162		212999,3272	0,521538
			288098,4332		216208,6705	0,521538
	sol C 100%	54	285476,7322	1,17	213531,4959	0,516923
			288918,4331		217084,1441	0,516923
			292228,4778		220338,7151	0,516923
	sol C 0%	61	83228,01784	0,77	11282,78151	0
			82325,16797		10490,87891	0
			82776,5929		10886,83021	0
	Branco	62	71945,23633	0,11	-	-
			71834,28906		-	-
			71889,7627		-	-
Repetibilidade 2	sol C 100%	75	347843,0351	2,17	277261,6386	0,52
			353214,2574		283411,2086	0,52
			363015,025		292822,8023	0,52
	sol C 100%	76	336876,376	2,29	266294,9795	0,526923
			351727,9916		281924,9428	0,526923
			349026,7592		278834,5365	0,526923
	sol C 100%	77	335193,9807	1,96	264612,5843	0,52
			338906,1344		269103,0856	0,52
			326187,5751		255995,3525	0,52
	sol C 100%	78	351737,7174	1,18	281156,321	0,525385
			356139,5872		286336,5383	0,525385
			360134,617		289942,3943	0,525385
	sol C 100%	79	355982,1104	0,4	285400,7139	0,524615
			353124,2931		283321,2443	0,524615
			354649,6599		284457,4372	0,524615
	sol C 100%	80	357649,6679	0,71	287068,2714	0,523846
			353933,8093		284130,7604	0,523846
			358777,7871		288585,5645	0,523846
	sol C 0%	87	78716,8618	1,91	8135,465314	0
			76620,47024		6817,421415	0
			77668,66602		7476,443364	0
	Branco	88	70581,39648	0,78	-	-
			69803,04883		-	-
			70192,22266		-	-
Repetibilidade 3	sol C 100%	101	388706,1738	2,47	321144,0507	0,520769
			370806,4735		304169,9481	0,520769
			375159,4451		308060,1208	0,520769

	sol C 100%	102	368423,946	1,16	300861,8229	0,521538
			367984,4343		301347,9089	0,521538
			360856,4475		293757,1233	0,521538
	sol C 100%	103	341584,0283	0,66	274021,9052	0,521538
			341866,5932		275230,0678	0,521538
			345636,4613		278537,137	0,521538
	sol C 100%	104	380221,6942	1,93	312659,5712	0,524615
			371940,2502		305303,7248	0,524615
			386559,2286		319459,9044	0,524615
	sol C 100%	105	369221,1196	0,74	301658,9966	0,520769
			371246,0748		304609,5494	0,520769
			374640,2284		307540,9042	0,520769
	sol C 100%	106	364010,3063	1,13	296448,1833	0,522308
			356357,7793		289721,2539	0,522308
			362600,4272		295501,103	0,522308
	sol C 0%	113	75528,23828	3,22	7966,115234	0
			72169,12695		5532,601563	0
			73848,68262		6749,358398	0
	Branco	114	67562,12305	0,98	-	-
			66636,52539		-	-
			67099,32422		-	-

Tabela C-44 - Dados do elemento Sb para a Validação do método Analítico. ¹Concentração em mg.L⁻¹.

		NºAmostra	Intensidade	RSD(%)	Int s/Branco	[C]
Linearidade	sol B 50%	6	487363,02	1,06	426357,4922	1,373077
			490785,3033		431598,9078	1,373077
			480652,8616		420556,8999	1,373077
	sol B 80%	7	737568,1408	1,38	676562,613	2,196154
			717626,8729		658440,4774	2,196154
			725230,0216		665134,0599	2,196154
	sol B 100%	8	944665,4756	3,94	883659,9478	2,776923
			912133,1476		852946,7521	2,776923
			986644,9992		926549,0375	2,776923
	sol B 130%	9	1160871,646	2,14	1099866,118	3,661538
			1120826,795		1061640,399	3,661538
			1165748,643		1105652,681	3,661538
	sol B 150%	10	1324274,79	1,52	1263269,262	4,138462
			1292209,682		1233023,286	4,138462
			1288318,237		1228222,275	4,138462
	sol B 0%	21	70709,20023	2,64	9703,672408	0
			68120,28329		8933,887786	0
			69414,74176		9318,780097	0
	Branco	22	61005,52782	2,14	-	-
			59186,39551		-	-

			60095,96167		-	-
Exatidão	sol B 50%	26	467487,5852	1,14	405168,7244	1,357692
			465279,343		402100,5725	1,357692
			457432,9969		394684,1812	1,357692
	sol B 100%	27	907529,5422	0,59	845210,6815	2,761538
			916302,2763		853123,5058	2,761538
			906535,6356		843786,82	2,761538
	sol B 150%	28	1332638,865	0,19	1270320,004	4,146154
			1329857,127		1266678,357	4,146154
			1327518,561		1264769,745	4,146154
	Sol B 0%	35	74248,9603	2,43	11930,09954	0
			76846,7485		13667,97799	0
			75547,8544		12799,03877	0
	Branco	36	62318,86075	0,97	-	-
			63178,77051		-	-
			62748,81563		-	-
Repetibilidade 1	sol B 100%	43	1000787,513	1,73	935624,6156	2,788462
			967018,8947		901250,9042	2,788462
			980015,7048		914550,2606	2,788462
	sol B 100%	44	944846,2274	1,58	879683,3298	2,803846
			974985,6734		909217,6828	2,803846
			963380,4281		897914,984	2,803846
	sol B 100%	45	938372,6809	2,76	873209,7832	2,788462
			979870,5714		914102,5809	2,788462
			988365,8606		922900,4165	2,788462
	sol B 100%	46	866205,1836	4,66	801042,2859	2,792308
			856109,8123		790341,8218	2,792308
			931995,7674		866530,3233	2,792308
	sol B 100%	47	907356,4062	3,61	842193,5085	2,780769
			854518,6106		788750,6201	2,780769
			851518,1757		786052,7315	2,780769
	sol B 100%	48	931645,6163	6,29	866482,7186	2,834615
			979374,7299		913606,7394	2,834615
			863589,1908		798123,7467	2,834615
	sol B 0%	61	73183,64224	0,3	8020,744551	0
			73493,79874		7725,80822	0
			73338,72049		7873,276386	0
	Branco	62	65162,89769	0,65	-	-
			65767,99052		-	-
			65465,44411		-	-
Repetibilidade 2	sol B 100%	69	1002173,588	4,28	938229,5619	2,803846
			1076226,626		1010969,91	2,803846
			1083790,074		1019189,703	2,803846
	sol B 100%	70	1130437,668	1,05	1066493,642	2,811538
			1139622		1074365,284	2,811538

			1116047,898		1051447,527	2,811538
	sol B 100%	71	1042920,721	1,15	978976,6948	2,811538
			1022151,439		956894,7225	2,811538
			1042738,53		978138,1592	2,811538
	sol B 100%	72	1138956,615	4,38	1075012,589	2,796154
			1051265,732		986009,0158	2,796154
			1063524,839		998924,4677	2,796154
	sol B 100%	73	1033885,636	0,16	969941,6099	2,803846
			1036388,225		971131,5086	2,803846
			1036935,159		972334,7884	2,803846
	sol B 100%	74	947497,0286	0,7	883553,0028	2,838462
			959980,3785		894723,6625	2,838462
			949713,6371		885113,2662	2,838462
	sol B 0%	87	70197,24885	2,99	6253,223006	0
			67289,87891		2033,162879	0
			68743,56388		4143,192942	0
	Branco	88	63944,02584	1,44	-	-
			65256,71603		-	-
			64600,37094		-	-
Repetibilidade 3	sol B 100%	95	1105351,944	0,53	1047079,537	2,780769
			1094338,746		1033148,615	2,780769
			1102960,25		1043228,982	2,780769
	sol B 100%	96	1090144,837	3,94	1031872,431	2,807692
			1138309,25		1077119,12	2,807692
			1179626,424		1119895,155	2,807692
	sol B 100%	97	1098765,41	2,99	1040493,003	2,807692
			1121717,018		1060526,887	2,807692
			1057227,422		997496,1538	2,807692
	sol B 100%	98	1039543,597	1,57	981271,1912	2,819231
			1052671,468		991481,3369	2,819231
			1072393,925		1012662,656	2,819231
	sol B 100%	99	1058204,819	2,16	999932,4126	2,834615
			1069416,246		1008226,115	2,834615
			1025777,348		966046,0795	2,834615
	sol B 100%	100	1088695,954	0,98	1030423,548	2,819231
			1107735,851		1046545,72	2,819231
			1106894,761		1047163,493	2,819231
	sol B 0%	113	65918,12695	0	7645,720703	0
			65921,53421		4731,403525	0
			65919,83058		6188,562114	0
	Branco	114	58272,40625	3,45	-	-
			61190,13068		-	-
			59731,26847		-	-

Tabela C-45 - Dados do elemento Se para a Validação do método Analítico. ¹Concentração em mg.L⁻¹.

		NºAmostra	Intensidade	RSD(%)	Int s/Branco	[C]
Linearidade	sol A 50%	1	204046,9898	2,44	167622,1461	0,826154
			194810,8724		158146,8782	0,826154
			202192,5878		165648,1689	0,826154
	sol A 80%	2	287179,1534	3,69	250754,3096	1,345385
			283168,9483		246504,9541	1,345385
			267646,422		231102,003	1,345385
	sol A 100%	3	340143,4823	0,66	303718,6385	1,698462
			341184,3338		304520,3397	1,698462
			336916,8822		300372,4632	1,698462
	sol A 130%	4	420139,5602	3,72	383714,7165	2,229231
			427053,5846		390389,5905	2,229231
			450819,4128		414274,9939	2,229231
	sol A 150%	5	509285,8163	2,59	472860,9726	2,529231
			533451,2124		496787,2182	2,529231
			532121,0738		495576,6548	2,529231
	sol A 0%	21	46362,0512	5,32	9937,207447	0
			42998,21973		6334,225586	0
			44680,13546		8135,716516	0
	Branco	22	36424,84375	0,46	-	-
			36663,99414		-	-
			36544,41895		-	-
Exatidão	sol A 50%	23	190870,6129	1,22	150567,4629	0,823846
			195238,9374		154734,3199	0,823846
			191561,488		151157,6043	0,823846
	sol D 100%	24	293451,963	0,14	253148,813	1,707692
			293849,0037		253344,3862	1,707692
			293020,7933		252616,9096	1,707692
	sol A 150%	25	541714,6314	2,68	501411,4814	2,524615
			569868,9628		529364,3453	2,524615
			564506,9583		524103,0746	2,524615
	Sol A 0%	35	46319,37305	3,67	6016,223046	0
			48787,50561		8282,888101	0
			47553,43933		7149,555574	0
	Branco	36	40303,15	0,35	-	-
			40504,6175		-	-
			40403,88375		-	-
Repetibilidade 1	sol A 100%	37	379451,7049	3,23	339427,0399	1,684615
			402423,1515		363422,672	1,684615
			382234,0216		342721,4493	1,684615
	sol A 100%	38	381396,8203	1,88	341372,1552	1,703077
			391416,529		352416,0495	1,703077
			377408,3304		337895,7581	1,703077

	sol A 100%	39	371864,6471	2,74	331839,9821	1,698462
			384061,6697		345061,1902	1,698462
			392759,6328		353247,0605	1,698462
	sol A 100%	40	409624,4669	1,86	369599,8019	1,703077
			424846,8257		385846,3462	1,703077
			420103,2491		380590,6768	1,703077
	sol A 100%	41	448549,298	4,31	408524,6329	1,703077
			435541,7521		396541,2726	1,703077
			473906,8889		434394,3166	1,703077
	sol A 100%	42	467122,9245	1,86	427098,2595	1,698462
			484045,919		445045,4395	1,698462
			471285,3536		431772,7813	1,698462
	sol A 0%	61	49263,5918	2,1	9238,926758	0
			50748,41592		11747,93642	0
			50006,00386		10493,43159	0
	Branco	62	40024,66504	1,83	-	-
			39000,47949		-	-
			39512,57227		-	-
Repetibilidade 2	sol A 100%	63	419245,8639	1,75	378959,9293	1,684615
			428233,5116		389261,5175	1,684615
			434050,9609		394421,9965	1,684615
	sol A 100%	64	456000,8185	1,11	415714,884	1,689231
			461607,8026		422635,8084	1,689231
			451481,3509		411852,3866	1,689231
	sol A 100%	65	439024,6016	0,44	398738,6671	1,686923
			442332,1263		403360,1322	1,686923
			442394,2019		402765,2375	1,686923
	sol A 100%	66	430780,4318	2,38	390494,4973	1,689231
			443447,4796		404475,4854	1,689231
			451646,0413		412017,077	1,689231
	sol A 100%	67	451584,1505	1,98	411298,2159	1,696154
			469716,4987		430744,5045	1,696154
			462227,7676		422598,8032	1,696154
	sol A 100%	68	459692,8804	0,8	419406,9458	1,686923
			466949,8347		427977,8405	1,686923
			461959,1014		422330,137	1,686923
	sol A 0%	87	46290,9502	3,29	6005,015625	0
			48495,30116		9523,307017	0
			47393,12568		7764,161321	0
	Branco	88	40285,93457	2,34	-	-
			38971,99414		-	-
			39628,96436		-	-
Repetibilidade 3	sol A 100%	89	448425,3506	0,98	408706,6728	1,668462
			455309,188		416439,4232	1,668462
			447104,8438		407810,6225	1,668462

	sol A 100%	90	477000,6528	1,3	437281,975	1,686923
			484103,3891		445233,6244	1,686923
			471753,8201		432459,5988	1,686923
	sol A 100%	91	526655,6247	0,35	486936,9469	1,696154
			529745,0782		490875,3135	1,696154
			529984,1813		490689,96	1,696154
	sol A 100%	92	535981,4606	1,58	496262,7828	1,689231
			545160,3481		506290,5834	1,689231
			528218,0176		488923,7963	1,689231
	sol A 100%	93	525121,4106	0,92	485402,7327	1,698462
			516860,23		477990,4652	1,698462
			516756,8293		477462,608	1,698462
	sol A 100%	94	534772,2428	0,4	495053,565	1,700769
			530608,7023		491738,9375	1,700769
			531751,9533		492457,7321	1,700769
	sol A 0%	113	51212,56726	5,89	11493,88944	0
			47114,99609		8245,231339	0
			49163,78168		9869,560391	0
	Branco	114	39718,67781	1,53	-	-
			38869,76475		-	-
			39294,22128		-	-

Tabela C-46 - Dados do elemento Sn para a Validação do método Analítico. ¹Concentração em mg.L⁻¹.

		NºAmostra	Intensidade	RSD(%)	Int s/Branco	[C]
Linearidade	sol B 50%	6	395900,9464	2,02	378258,6569	1,373077
			390305,4413		373283,9907	1,373077
			380408,3312		363076,4611	1,373077
	sol B 80%	7	613302,7209	2,23	595660,4313	2,196154
			591406,5638		574385,1131	2,196154
			616090,4382		598758,5681	2,196154
	sol B 100%	8	829425,9333	6,37	811783,6437	2,776923
			791930,1678		774908,7171	2,776923
			730552,5426		713220,6725	2,776923
	sol B 130%	9	1105316,892	7,4	1087674,602	3,661538
			955622,9152		938601,4645	3,661538
			1010256,963		992925,093	3,661538
	sol B 150%	10	1026419,696	1,78	1008777,406	4,138462
			994351,7737		977330,323	4,138462
			1024743,184		1007411,314	4,138462
	sol B 0%	21	22290,61882	3,07	4648,329266	0
			21342,81263		4321,36195	0
			21816,71573		4484,845608	0
	Branco	22	17642,28955	2,53	-	-
			17021,45068		-	-

			17331,87012		-	-
Exatidão	sol B 50%	26	370352,7611	1,89	351404,8296	1,357692
			364080,365		345003,2125	1,357692
			378102,0116		359089,4696	1,357692
	sol B 100%	27	747908,6263	1,79	728960,6947	2,761538
			735484,3557		716407,2032	2,761538
			721628,6822		702616,1401	2,761538
	sol B 150%	28	1142295,989	0,96	1123348,058	4,146154
			1127606,508		1108529,356	4,146154
			1121040,15		1102027,608	4,146154
	Sol B 0%	35	23753,38652	6,73	4805,454978	0
			21596,77686		2519,624342	0
			22675,08169		3662,53966	0
	Branco	36	18947,93155	0,48	-	-
			19077,15251		-	-
			19012,54203		-	-
Repetibilidade 1	sol B 100%	43	767176,3232	0,06	749037,4814	2,788462
			766511,4014		748029,9409	2,788462
			767470,8776		749160,7265	2,788462
	sol B 100%	44	820543,7253	5,19	802404,8835	2,803846
			779054,764		760573,3035	2,803846
			739637,0863		721326,9352	2,803846
	sol B 100%	45	712412,3827	2,4	694273,5409	2,788462
			690625,4009		672143,9404	2,788462
			679705,4882		661395,3371	2,788462
	sol B 100%	46	680480,5871	11,81	662341,7453	2,792308
			836324,4567		817842,9962	2,792308
			846556,5992		828246,448	2,792308
	sol B 100%	47	799417,0617	6,91	781278,2199	2,780769
			710476,7664		691995,306	2,780769
			711061,2744		692751,1233	2,780769
	sol B 100%	48	900059,8384	10,95	881920,9966	2,834615
			771719,4956		753238,0351	2,834615
			732312,9746		714002,8235	2,834615
	sol B 0%	61	23333,22246	0,56	5194,380661	0
			23518,68167		5037,221222	0
			23425,95206		5115,800941	0
	Branco	62	18138,8418	1,32	-	-
			18481,46045		-	-
			18310,15112		-	-
Repetibilidade 2	sol B 100%	69	857050,0689	1,57	837546,0259	2,803846
			830697,0115		811675,323	2,803846
			846638,4725		827375,6068	2,803846
	sol B 100%	70	1004576,418	2,1	985072,3747	2,811538
			979793,6752		960771,9867	2,811538

			963601,3178		944338,4521	2,811538
	sol B 100%	71	922323,0688	0,98	902819,0258	2,811538
			928142,0703		909120,3818	2,811538
			910415,0423		891152,1765	2,811538
	sol B 100%	72	975558,7449	0,69	956054,7019	2,796154
			978626,0583		959604,3698	2,796154
			965710,9664		946448,1007	2,796154
	sol B 100%	73	922507,1193	0,61	903003,0764	2,803846
			911356,1897		892334,5012	2,803846
			915825,2672		896562,4014	2,803846
	sol B 100%	74	853733,9362	4,33	834229,8932	2,838462
			861191,188		842169,4995	2,838462
			795068,4871		775805,6214	2,838462
	sol B 0%	87	22165,10352	3,61	2661,060547	0
			23325,65547		4303,96699	0
			22745,37949		3482,513769	0
	Branco	88	19504,04297	1,77	-	-
			19021,68848		-	-
			19262,86572		-	-
Repetibilidade 3	sol B 100%	95	1032676,278	1,26	1013472,753	2,780769
			1022072,828		1003532,327	2,780769
			1007116,878		988244,8646	2,780769
	sol B 100%	96	1031552,956	3,09	1012349,431	2,807692
			1057265,154		1038724,653	2,807692
			994147,61		975275,5971	2,807692
	sol B 100%	97	1019882,957	1,47	1000679,432	2,807692
			1000875,38		982334,8791	2,807692
			990897,2753		972025,2624	2,807692
	sol B 100%	98	1003014,302	0,35	983810,777	2,819231
			997268,2153		978727,7143	2,819231
			996771,181		977899,1681	2,819231
	sol B 100%	99	1016696,48	3,09	997492,9548	2,834615
			981033,4211		962492,9201	2,834615
			956110,5983		937238,5853	2,834615
	sol B 100%	100	1008834,228	1,8	989630,7034	2,819231
			977104,9399		958564,4389	2,819231
			978917,1207		960045,1077	2,819231
	sol B 0%	113	23664,6539	0,03	4461,129002	0
			23674,39449		5133,89351	0
			23669,5242		4797,511256	0
	Branco	114	19203,5249	2,48	-	-
			18540,50098		-	-
			18872,01294		-	-

Tabela C-47 - Dados do elemento TI para a Validação do método Analítico. ¹Concentração em mg.L⁻¹.

		NºAmostra	Intensidade	RSD(%)	Int s/Branco	[C]
Linearidade	sol A 50%	1	65157,97	2,21	54074,88682	0,826154
			65135,19		53793,40274	0,826154
			62687,51		51863,14203	0,826154
	sol A 80%	2	97132,12	2,12	86049,04388	1,345385
			97027,41		85685,62467	1,345385
			100688,2		89863,81369	1,345385
	sol A 100%	3	118900,3	1,09	107817,1989	1,698462
			120165,1		108823,2981	1,698462
			117585,2		106760,8532	1,698462
	sol A 130%	4	145055,8	2,27	133972,7324	2,229231
			138633,7		127291,949	2,229231
			142181,9		131357,5064	2,229231
	sol A 150%	5	168136,7	1,95	157053,6208	2,529231
			163084,5		151742,6883	2,529231
			162205,4		151380,9931	2,529231
	sol A 0%	21	12352,32	0,3	1269,240479	0
			12405,57		1063,783447	0
			12378,95		1554,576538	0
	Branco	22	11083,08	3,3	-	-
			11341,79		-	-
			10824,37		-	-
Exatidão	sol A 50%	23	60640,63	1,19	48885,29702	0,823846
			60581,34		49513,67177	0,823846
			61866,36		50454,86322	0,823846
	sol D 100%	24	101449	1,24	89693,62518	1,707692
			101024,3		89956,66916	1,707692
			99101,36		87689,86105	1,707692
	sol A 150%	25	168535,3	1,07	156779,9706	2,524615
			168516,2		157448,5188	2,524615
			171667,4		160255,8524	2,524615
	Sol A 0%	35	12516,24	0,52	760,9082031	0
			12425,1		1357,432861	0
			12470,67		1059,170532	0
	Branco	36	11755,33	4,26	-	-
			11067,67		-	-
			11411,5		-	-
Repetibilidade 1	sol A 100%	37	117666	1,21	103315,1507	1,684615
			117835,6		103502,4593	1,684615
			120235,9		105893,9017	1,684615
	sol A 100%	38	125906,7	5,44	111555,8397	1,703077
			124588,9		110255,7418	1,703077
			113855,1		99513,04761	1,703077

	sol A 100%	39	135428,5	4,45	121077,6293	1,698462
			125021,3		110688,14	1,698462
			126049,7		111707,7083	1,698462
	sol A 100%	40	137314,6	2,25	122963,6782	1,703077
			133255		118921,8388	1,703077
			131413		117071,0304	1,703077
	sol A 100%	41	134298,6	4,06	119947,7129	1,703077
			136344,9		122011,7435	1,703077
			144895,5		130553,5043	1,703077
	sol A 100%	42	110236,3	3,77	95885,4406	1,698462
			117196,9		102863,7657	1,698462
			109537,8		95195,76436	1,698462
	sol A 0%	61	13912,86	1,61	-438,0352481	0
			13600,32		-732,8250982	0
			13756,59		-585,4301731	0
	Branco	62	14350,9	0,09	-	-
			14333,14		-	-
			14342,02		-	-
Repetibilidade 2	sol A 100%	63	145604,4	1,74	131055,8306	1,684615
			140702,1		128450,2937	1,684615
			142368,5		128968,3266	1,684615
	sol A 100%	64	149456,7	2,58	134908,0457	1,689231
			148929,8		136678,0133	1,689231
			155952,1		142551,9352	1,689231
	sol A 100%	65	152255,5	2	137706,8809	1,686923
			152182,7		139930,8789	1,686923
			147011,7		133611,4888	1,686923
	sol A 100%	66	146104,9	1,23	131556,3331	1,689231
			145985,2		133733,3538	1,689231
			149181,7		135781,4516	1,689231
	sol A 100%	67	150085,8	1,18	135537,1453	1,696154
			149410		137158,1918	1,696154
			146764,8		133364,5625	1,696154
	sol A 100%	68	156387,1	1,68	141838,5367	1,686923
			158418,6		146166,8113	1,686923
			153222,5		139822,3315	1,686923
	sol A 0%	87	14510,81	3,78	-37,79522194	0
			13755,46		1503,64502	0
			14133,14		732,9248988	0
	Branco	88	14548,61	12,12	-	-
			12251,82		-	-
			13400,21		-	-
Repetibilidade 3	sol A 100%	89	153732,9	1,45	141216,374	1,668462
			153234,9		141091,6679	1,668462
			149676,8		137346,9869	1,668462

	sol A 100%	90	159595,5	2,32	147078,9955	1,686923
			156468,8		144325,6047	1,686923
			163863,4		151533,5478	1,686923
	sol A 100%	91	176100,1	0,57	163583,5598	1,696154
			176635,5		164492,2682	1,696154
			178061,5		165731,6757	1,696154
	sol A 100%	92	186666,3	1,1	174149,7379	1,689231
			186831,6		174688,3743	1,689231
			183218,6		170888,7308	1,689231
	sol A 100%	93	180045,1	2,24	167528,5665	1,698462
			182052,1		169908,9154	1,698462
			174336,7		162006,8498	1,698462
	sol A 100%	94	166790,6	0,93	154274,0993	1,700769
			169927		157783,7736	1,700769
			168458,8		156128,9863	1,700769
	sol A 0%	113	17998,38	16,99	5481,852209	0
			14137,41		1994,212158	0
			16067,89		3738,032184	0
	Branco	114	12516,53	2,14	-	-
			12143,2		-	-
			12329,86		-	-

Tabela C-48 - Dados do elemento V para a Validação do método Analítico. ¹Concentração em mg.L⁻¹.

		NºAmostra	Intensidade	RSD(%)	Int s/Branco	[C]
Linearidade	sol A 50%	1	321848,241	2,52	297338,9441	0,826154
			332016,5085		307474,3434	0,826154
			315930,5984		291404,8675	0,826154
	sol A 80%	2	515670,4597	1,71	491161,1628	1,345385
			500087,2795		475545,1144	1,345385
			501353,4976		476827,7666	1,345385
	sol A 100%	3	583270,9349	1,82	558761,638	1,698462
			592468,3722		567926,2071	1,698462
			571378,3727		546852,6417	1,698462
	sol A 130%	4	825671,1622	1,56	801161,8654	2,229231
			841121,9561		816579,7911	2,229231
			815410,5884		790884,8575	2,229231
	sol A 150%	5	983386,493	2,07	958877,1961	2,529231
			961420,3681		936878,2031	2,529231
			943561,1087		919035,3777	2,529231
	sol A 0%	21	26555,27881	2,11	2045,981934	0
			25775,86963		1233,70459	0
			26165,57422		1639,843262	0
	Branco	22	24509,29688	0,09	-	-
			24542,16504		-	-

			24525,73096		-	-
Exatidão	sol A 50%	23	319004,0537	2,12	294035,4425	0,823846
			308113,7378		284159,4937	0,823846
			307085,1546		282623,727	0,823846
	sol D 100%	24	569995,0026	1,71	545026,3915	1,707692
			559627,2249		535672,9808	1,707692
			579088,1187		554626,6911	1,707692
	sol A 150%	25	951007,7735	4,35	926039,1623	2,524615
			872143,2655		848189,0213	2,524615
			921361,253		896899,8253	2,524615
	Sol A 0%	35	26441,25879	1,51	1472,647619	0
			27011,96436		3057,720215	0
			26726,61157		2265,183917	0
	Branco	36	24968,61117	2,93	-	-
			23954,24414		-	-
			24461,42766		-	-
Repetibilidade 1	sol A 100%	37	650447,54	2,83	624022,2622	1,684615
			633631,3888		608307,8746	1,684615
			670509,223		644634,827	1,684615
	sol A 100%	38	660563,8339	3,41	634138,556	1,703077
			655486,6594		630163,1453	1,703077
			620114,1988		594239,8028	1,703077
	sol A 100%	39	687961,1074	1,7	661535,8296	1,698462
			711658,1917		686334,6775	1,698462
			701170,5432		675296,1472	1,698462
	sol A 100%	40	661188,5461	2,77	634763,2683	1,703077
			663136,8145		637813,3003	1,703077
			694439,3563		668564,9603	1,703077
	sol A 100%	41	741076,5164	1,62	714651,2386	1,703077
			759128,4153		733804,9011	1,703077
			736274,5059		710400,11	1,703077
	sol A 100%	42	715318,2655	2,16	688892,9877	1,698462
			728306,2265		702982,7123	1,698462
			697603,1102		671728,7143	1,698462
	sol A 0%	61	28119,28919	0,25	1694,01138	0
			28020,35986		2696,845703	0
			28069,82453		2195,428542	0
	Branco	62	26425,27781	3,01	-	-
			25323,51416		-	-
			25874,39599		-	-
Repetibilidade 2	sol A 100%	63	770259,2169	1,85	745256,0908	1,684615
			771749,7865		746347,798	1,684615
			795907,2052		770704,6479	1,684615
	sol A 100%	64	805466,6091	2,06	780463,483	1,689231
			794626,0498		769224,0613	1,689231

			827296,472		802093,9147	1,689231
	sol A 100%	65	788129,3432	1,1	763126,2171	1,686923
			771677,1289		746275,1404	1,686923
			784241,4528		759038,8954	1,686923
	sol A 100%	66	788417,9886	0,8	763414,8624	1,689231
			779614,3579		754212,3694	1,689231
			791755,0475		766552,4902	1,689231
	sol A 100%	67	796405,5434	3,3	771402,4173	1,696154
			843476,2063		818074,2178	1,696154
			843904,7705		818702,2132	1,696154
	sol A 100%	68	791975,1472	1,32	766972,0211	1,686923
			800168,3278		774766,3393	1,686923
			779422,7268		754220,1694	1,686923
	sol A 0%	87	25496,67725	0,28	493,551097	0
			25596,29883		194,3103403	0
			25546,48804		343,9307186	0
	Branco	88	25003,12615	1,12	-	-
			25401,98849		-	-
			25202,55732		-	-
Repetibilidade 3	sol A 100%	89	829740,9535	1,84	787449,2738	1,668462
			801349,727		759413,8908	1,668462
			807363,6057		765249,8478	1,668462
	sol A 100%	90	891164,7095	2,2	848873,0298	1,686923
			857216,2588		815280,4226	1,686923
			858904,0144		816790,2565	1,686923
	sol A 100%	91	953202,3374	2,06	910910,6577	1,696154
			983186,3226		941250,4863	1,696154
			945854,258		903740,5001	1,696154
	sol A 100%	92	722669,687	1,05	680378,0073	1,689231
			728853,2436		686917,4074	1,689231
			737923,9652		695810,2072	1,689231
	sol A 100%	93	925027,2887	1,64	882735,609	1,698462
			917148,8148		875212,9786	1,698462
			946603,8658		904490,1078	1,698462
	sol A 100%	94	866564,5491	0,21	824272,8695	1,700769
			869298,2034		827362,3672	1,700769
			865874,9659		823761,2079	1,700769
	sol A 0%	113	24848,00732	1,49	-17443,67236	0
			25378,81197		-16557,02426	0
			25113,40965		-17000,34831	0
	Branco	114	42291,67969	0,15	-	-
			41935,83623		-	-
			42113,75796		-	-

D. Gráficos de Distribuição dos Resíduos para os vários elementos.

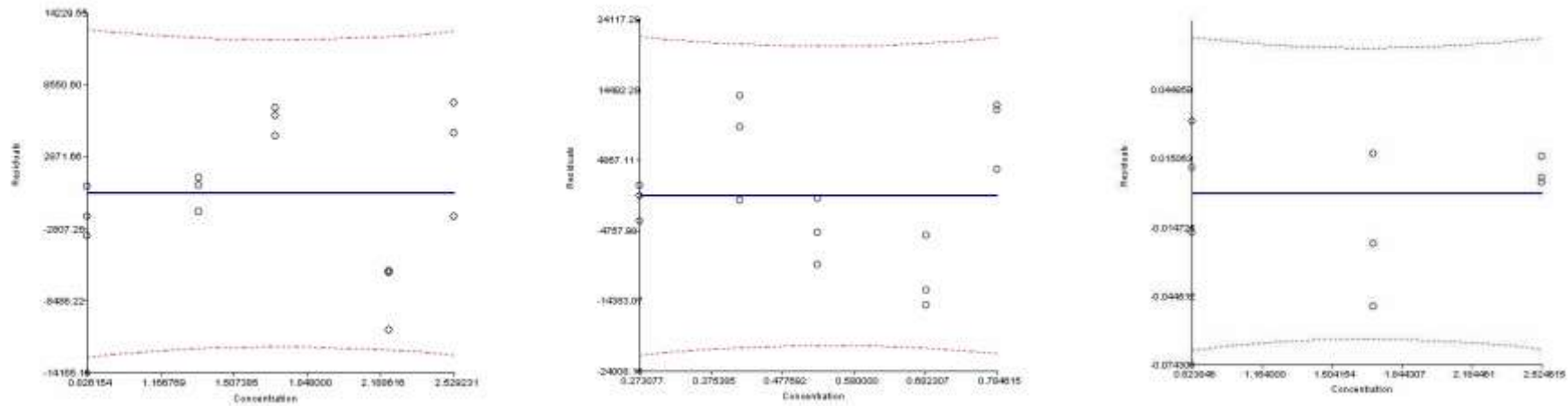


Figura D-1 - Distribuição dos Resíduos para os elementos As (esquerda), Au (centro) e Ba(direita)

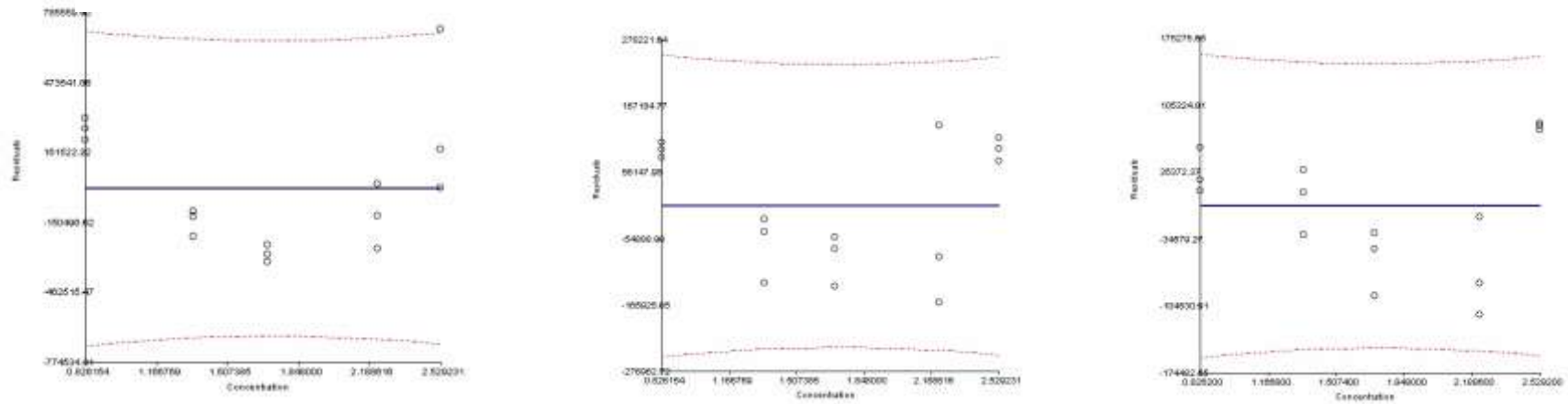


Figura D-2 – Distribuição dos Resíduos para os elementos Cd (esquerda), Co (centro) e Cr(direita)

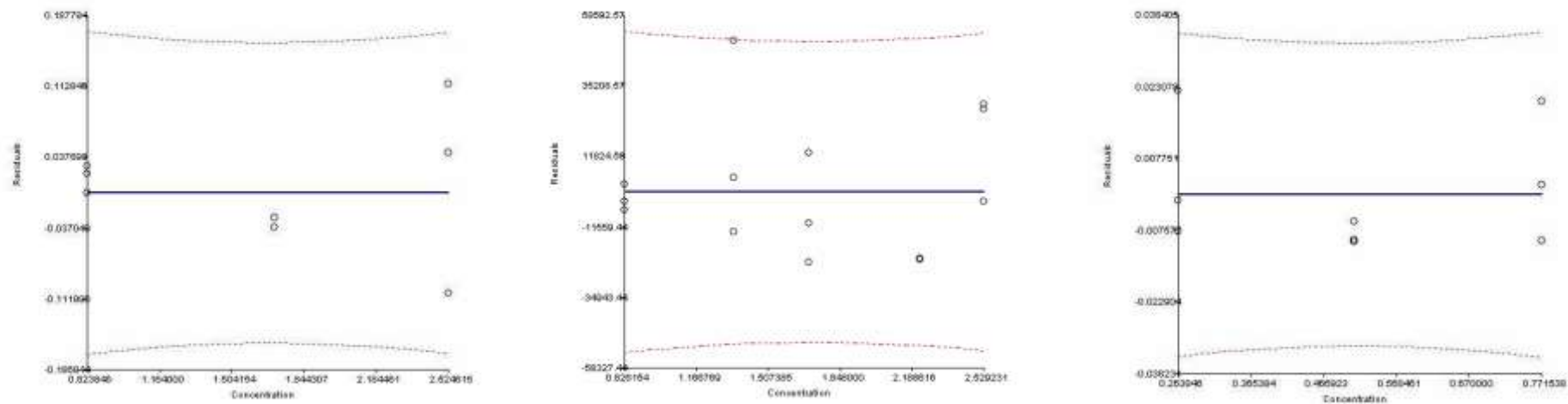


Figura D-3 – Distribuição dos Resíduos para os elementos Cu (esquerda), Hg (centro) e Ir (direita).

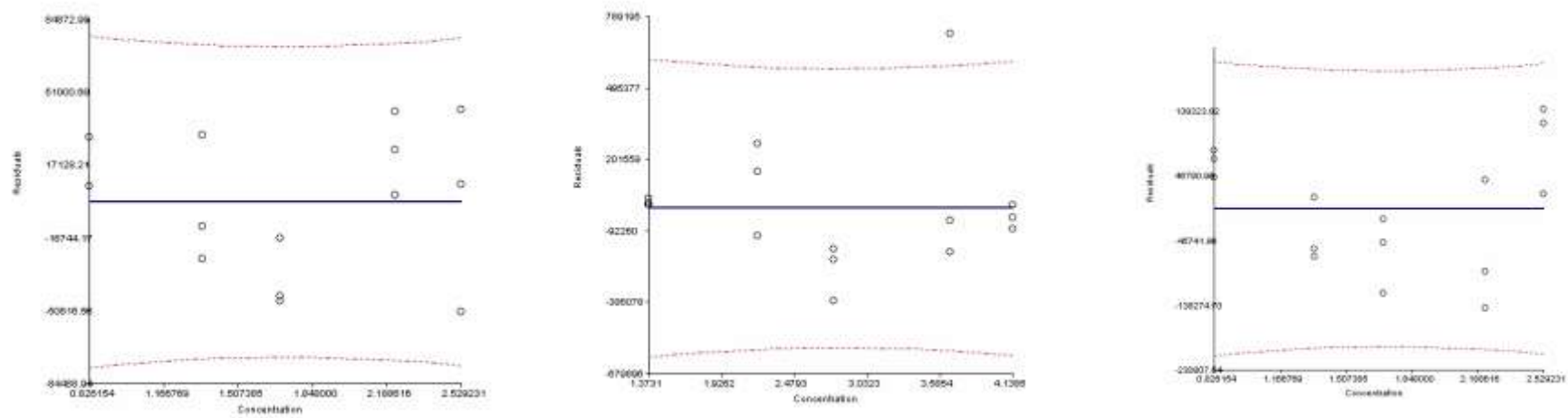


Figura D-4- Distribuição dos Resíduos para os elementos Li (esquerda), Mo (centro) e Ni (direita).

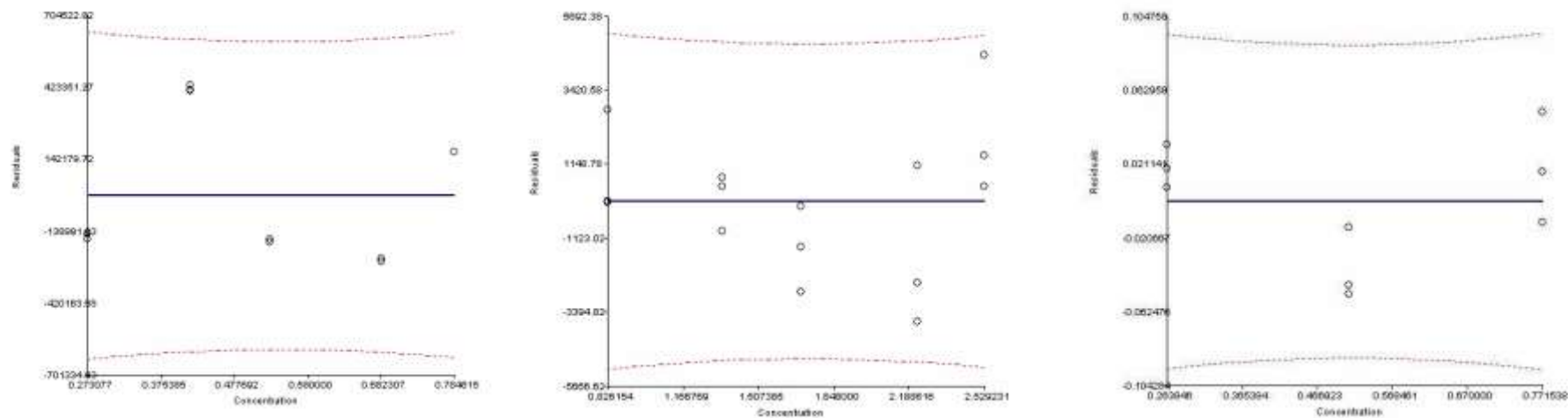


Figura D-5- Distribuição dos Resíduos para os elementos Os (esquerda), Pb (centro) e Pd(direita).

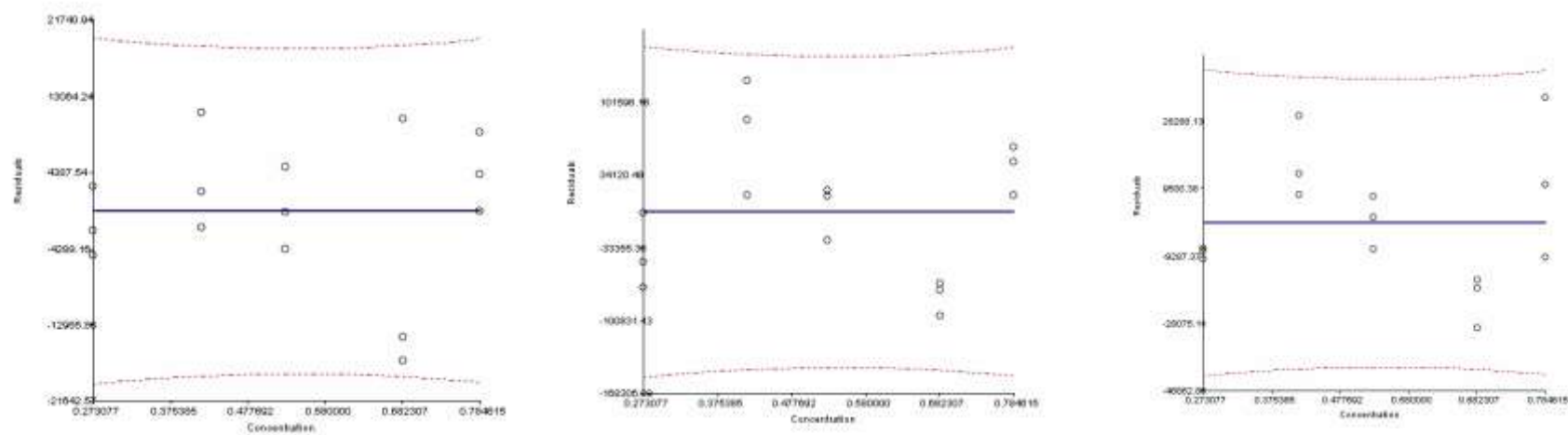


Figura D-6- Distribuição dos Resíduos para os elementos Pt (esquerda), Rh (centro) e Ru(direita).

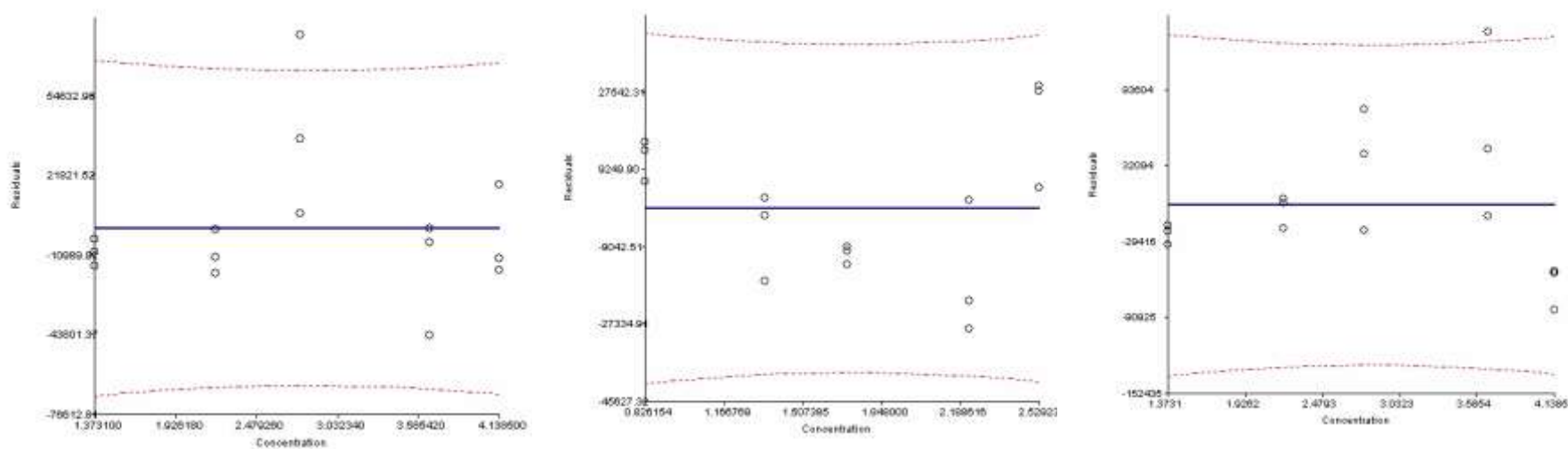


Figura D-7 - Distribuição dos Resíduos para os elementos Sb (esquerda), Se (centro) e Sn (direita).

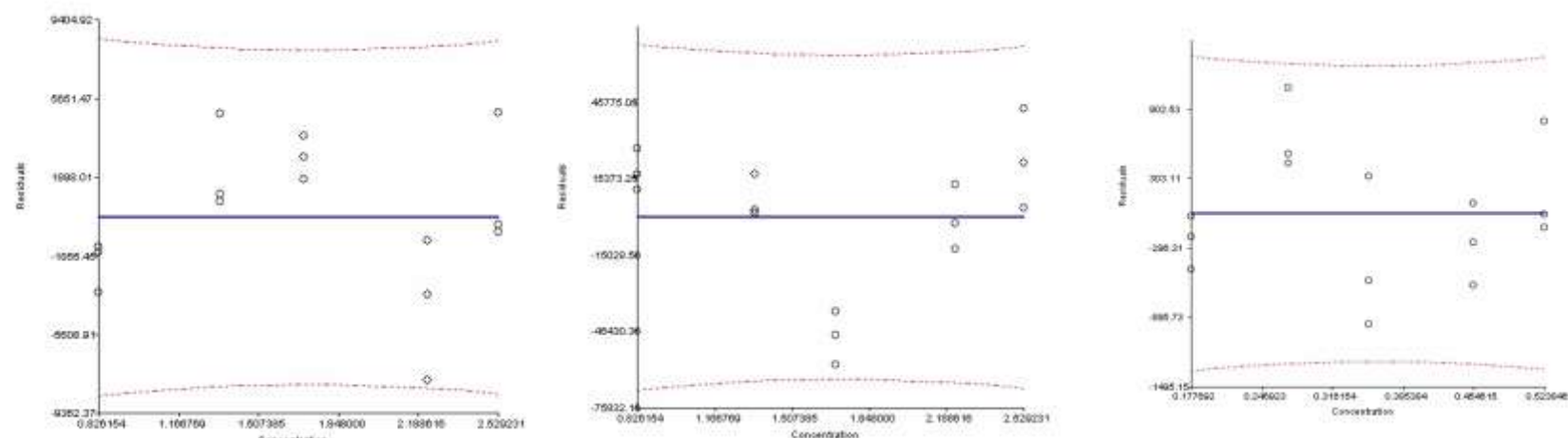


Figura D-8 - Distribuição dos Resíduos para os elementos Tl (esquerda), V (centro) e Ag (direita).

